

14.1.93

ISSN 0375-9660

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

3
1748173

5

**Том 39-1993
МОСКВА
МЕДИЦИНА**

3.17.48173

1993. 45

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 39

сентябрь — октябрь

№ 5

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

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)
МАРОВА Е. И. (зам. главного редактора)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ Э. 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)
НАУМЕНКО Е. В. (Новосибирск)
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

- Лебедев Н. Б., Губанов Н. В., Смирнов В. В., Стройкова А. С., Булгакова Г. Р., Королева Н. П., Дедов И. И. Эпидемические вспышки заболеваемости инсулинзависимым сахарным диабетом 4
- Шестакова М. В., Дедов И. И., Неверов Н. И., Севергина Э. С., Дюзьева Т. Г., Пономарев А. Б. Гиперлипидемия как фактор развития и прогрессирования диабетической нефропатии 7
- Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Омельченко В. Н., Боровикова М. П., Петеркова В. А., Тюльпакоев А. Н., Кандрор В. И., Гончаров Н. П., Паршин В. С., Мищенко Б. П., Семичева Т. В., Буряя Т. И., Степаненко В. Ф. Некоторые показатели, характеризующие состояние щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в одном из загрязненных радионуклидами районов Калужской области 10
- Северина Т. И., Колпакова В. Е., Венедиктова Н. Я., Ильясова О. Н., Ахмедьянова Л. Г., Балаболкин М. И. О роли вируса паротита в развитии инсулинзависимого сахарного диабета 14
- Шамхалова М. Ш., Абугова И. А., Шижко П. И., Дедов И. И., Козлов Л. В., Алешкин В. А., Розина М. Н. Влияние азатиоприна на иммунологические показатели у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом 16
- Геллер Л. И., Гладких Л. Н., Грязнова М. В. Лечение жирового гепатоза у больных сахарным диабетом 20
- Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н., Пыков М. И. Ультрасонографическая оценка метода пальпации щитовидной железы при определении ее размеров у детей и подростков 22
- Терещенко И. В., Владимирская Н. Л. Гормональные аспекты патогенеза артериальной гипертензии при ожирении у больных молодого возраста 26
- Резников А. Г., Варга С. В., Демченко В. Н., Боярская О. Я. Оценка проб с гонадолиберном и нифтолидом в диагностике мужского гипогонадизма 28

Заметки из практики

- Брехуненко Т. Ф., Габуня А. Р., Илатовская Р. Г., Сазонова С. Н., Ефун С. С., Бельченко Л. В. Сочетание в одной семье врожденной дисфункции коры надпочечников и болезни Иценко — Кушинга 32

В помощь практическому врачу

- Летова Е. К., Старкова Н. Т. Дифференциальная диагностика синдрома генерализованной липодистрофии 33

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

- Длугач Е. А., Александрова Г. Ф., Мельниченко Г. А. Обучение больных гипотиреозом 36

Экспериментальная эндокринология

- Колесник Ю. М., Абрамов А. В. Эндокринная функция поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у крыс и ее особенности при адаптации к гипоксии 37
- Задкова Г. Ф., Авакян Т. Ю., Марков Х. М. Влияние α -токоферола на развитие диабетической ангиопатии, агрегацию тромбоцитов и состояние системы простагландин — тромбоксан у крыс со стрептозотоциновым диабетом 40
- Бабичев В. Н., Игнатьев Н. С., Балаболкин М. И. Состояние АТФ-зависимых K^+ -каналов β -клеток поджелудочной железы под влиянием ряда сульфонилмочевинных препаратов 43
- Туракулов Я. Х., Буриханов Р. Б., Патхитдинов П. П., Мыслицкая А. И. Влияние иммобилизационного стресса на уровень секреции тиреоидных гормонов 47

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Lebedev, N. B., Gubanov, N. V., Smirnov, V. V., Stroi-kova, A. S., Bulgakova, G. R., Korolyova, N. P., De-dov, I. I. Epidemic outbreaks of insulin-dependent diabetes mellitus 4
- Shestakova, M. V., Dedov, I. I., Neverov, N. I., Se-verghina, E. S., Dyuzheva, T. G., Ponomaryov, A. B. Hyperlipidemia: A factor contributing to diabetic nephro-pathy development and progress 7
- Dedov, I. I., Tsyb, A. F., Matveyenko, Ye. G., Omelchen-ko, V. N., Borovikova, M. P., Peterkova, V. A., Tyulpakov, A. N., Kandror, V. I., Goncharov, N. P., Parshin, V. S., Mischenko, B. P., Semicheva, T. V., Buraya, T. I., Stepanenko, V. F. Some characteristics of the thyroid status in children and adolescents living in one of the Kaluga regions contaminated with radionuclides 10
- Severina, T. I., Kolpakova, V. Ye., Venediktova, N. Ya., Ilyasova, O. N., Akhmedyanova, L. G., Balabolkin, M. I. Contribution of parotitis virus to the development of insulin-dependent diabetes mellitus 14
- Shamkhalova, M. Sh., Abugova, I. A., Shishko, P. I., De-dov, I. I., Kozlov, L. V., Alyoshkin, V. A., Rozi-na, M. N. Azathioprin effect on immunologic parameters of patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus 16
- Geller, L. I., Gladkikh, L. N., Gryaznova, M. V. Therapy of diabetics with fatty hepatosis 20
- Kasatkina, E. P., Shilin, D. Ye., Matkovskaya, A. N., Pykov, M. I. Ultrasonographic assessment of thyroid palpation method in assessment of its size in children and adolescents 22
- Tereschenko, I. V., Vladimirskaya, N. L. Hormonal aspects in the pathogenesis of arterial hypertension in young obese patients 26
- Reznikov, A. G., Varga, S. V., Demchenko, V. N., Boyarskaya, O. Ya. Evaluation of GnRF and niftolide tests used in the diagnosis of male hypogonadism 28

Practical Notes

- Brehhunenko, T. F., Gabuniya, A. R., Ilatovskaya, R. G., Sazonova, S. N., Yefuni, S. S., Belchenko, L. V. A combination of adrenocortical dysfunction and Icenko-Cushing's disease in the same family 32

Guidelines for the Practitioner

- Letova, Ye. T., Starkova, N. T. Differential diagnosis of generalized lipodystrophy syndrome 33

Autocontrol Principles and Methods in Endocrine Diseases

- Dlugach, Ye. A., Alexandrova, G. F., Melnichenko, G. A. Training of patients with hypothyrosis 36

Experimental Endocrinology

- Kolesnik, Yu. M., Abramov, A. V. Endocrinal function of the pancreas in rats with diabetes mellitus and specific features of this function adaptation to hypoxia 37
- Zadkova, G. F., Avakyan, T. Yu., Markov, Kh. M. Effect of α -tocopherol on the development of diabetic angiopathy, platelet aggregation, and prostacyclin-thromboxan system of rats with streptozotocin-induced diabetes 40
- Babichev, V. N., Ignatyev, N. S., Balabolkin, M. I. ATP-dependent K^+ channels of pancreatic β -cells under the effects of some sulfonylurea drugs 43
- Turakulov, Ya. Kh., Burikhanov, R. B., Patkhidinov, P. P., Myslitskaya, A. I. Immobilization stress effect on thyroid hormone secretion 47

Павлов А. В., Доборджинидзе Т. Р., Миро Т. Л., Александров Ю. К. Регенерация щитовидной железы при различной локализации резецированных участков органа	49	<i>Pavlov, A. V., Doborzhginidze, T. R., Miro, T. L., Alexandrov, Yu. K. Thyroid regeneration in various localizations of the resected fragments of the organ</i>	
Обзоры		Review of Literature	
Злобина Е. Н., Дедов И. И. Современные концепции иммунопатогенеза инсулинзависимого сахарного диабета	51	<i>Zlobina, Ye. N., Dedov, I. I. Present-day concepts of insulin-dependent diabetes mellitus immunopathogenesis</i>	
Потин В. В., Воробьева О. А. Современные представления о роли факторов роста в системе внутритканевых регуляторов репродукции	58	<i>Potin, V. V., Vorobyov, O. A. Current notions on the contribution of growth factors to the system of intratissue reproduction regulators</i>	
Юбилейные даты		Anniversaries	
Памяти профессора Д. Я. Шурыгина	62	In memory to Professor D. Ya. Shuryghin	

ПРИЛОЖЕНИЕ К ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

Низкорослость и лечение ее гормоном роста

Дедов И. И. Клиническое использование ДНК-рекомбинантного гормона роста человека	65
Альбертсон-Викланд К. Демографические исследования KIGS	68
Прайс Д. А. Классификация идиопатической недостаточности гормона роста: особенности клинической картины и эффективность лечения гормоном роста	74
Ранке М. Б., Гилбод О. Уровень гормона роста на фоне проведения стимуляционных проб и эффективность лечения гормоном роста у детей с недостаточностью гормона роста и идиопатической низкорослостью	82
Шатлейн П. Ж., Вилтон П. Второе сообщение KIGS о побочных действиях терапии гормоном роста	85
Касаткина Э. П. Актуальные проблемы низкорослости у детей и подростков: классификация, особенности клинического течения вариантов заболевания	90
Касаткина Э. П., Соколовская В. Н., Мурсанкова Н. М., Ибрагимов Г. В. Генотропин в лечении детей с дефицитом гормона роста	94

SUPPLEMENT TO THE JOURNAL PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY

Dwarfism and its Therapy with Growth Hormone

<i>Dedov, I. I. Clinical use of DNA recombinant human growth hormone</i>	65
<i>Albertson-Wikland, K. KIGS demographic studies</i>	68
<i>Price, D. A. Classification of growth hormone idiopathic insufficiency: Clinical features and efficacy of therapy with growth hormone</i>	74
<i>Ranke, M. B., Gilbod, O. Growth hormone level during stimulation test and efficacy of growth hormone therapy of idiopathically undersized children with this hormone insufficiency</i>	82
<i>Chatlein, P. J., Wilton, P. A second KIGS communication on side effects of growth hormone therapy</i>	85
<i>Kasatkina, E. P. Pressing problems of dwarfism in children and adolescents: Classification, specificities in the clinical course of the disease variants</i>	90
<i>Kasatkina, E. P., Sokolovskaya, V. N., Mursankova, N. M., Ibraghimov, G. V. Genotropin therapy of children with growth hormone deficiency</i>	94

Спонсоры:

Фирма «ЭЛИ ЛИЛЛИ» (США)

**Boehringer
Ingelheim**



**Берингер
Ингельхайм**

Адрес редакции журнала:

117819, Москва, ГСП-7
Научный проезд, 6
Издательство «Медицина»
Тел. 120-40-33

Зав. редакцией Т. А. Кравченко

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1993

УДК 616.379-008.64-036.2-07

Н. Б. Лебедев, Н. В. Губанов, В. В. Смирнов, А. С. Стройкова, Г. Р. Булгакова, Н. П. Королева, И. И. Дедов

ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ВСПЫШКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр РАМН, Российский медицинский университет, Москва, Санкт-Петербургский межобластной эндокринологический центр, Башкирская республиканская детская клиника, Екатеринбургская областная детская больница

Современное представление об этиологии и патогенезе сахарного диабета I типа базируется на том, что заболевание развивается у лиц с генетической предрасположенностью в виде хронического аутоиммунного процесса, который инициируется внешними факторами [13].

Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), являясь хроническим заболеванием, не укладывается в рамки типичного неинфекционного заболевания (рак, сердечно-сосудистая патология и др.), для которого характерна монотонная кривая годовой заболеваемости без резких перепадов.

Мировой опыт эпидемиологических исследований ИЗСД в период его формирования свидетельствует о том, что (по крайней мере для детей и подростков) в разных регионах мира периодически регистрируются резкие пики числа новых случаев заболевания, не укладывающиеся в естественную вариабельность заболеваемости.

При ретроспективном анализе первая эпидемическая вспышка ИЗСД была установлена в Норвегии в Осло в 30-х годах нашего столетия [22]. В возрастной группе 10—19 лет как среди мальчиков, так и среди девочек был зарегистрирован подъем заболеваемости: в 1930—1931 гг. частота заболеваний составила 10 на 100 000 детского населения, в 1936 г. она увеличилась почти до 20 на 100 000. А первая зарегистрированная вспышка заболеваемости ИЗСД у детей в период ее формирования была прослежена на западе Польши в 1982—1984 гг. [17], где уровень заболеваемости в предэпидемический период составил 3,6 на 100 000 детского населения, а на высоте эпидемического всплеска достиг 6,6 на 100 000. В 1985 г. в Латвии было зарегистрировано увеличение заболеваемости ИЗСД на 60 %, а в 1986 г. вспышка заболеваемости была отмечена в Эстонии [9].

Имеются достаточно многочисленные примеры эпидемических вспышек ИЗСД. Так, анализ 12 регистров в различных странах позволил выявить семь эпизодов вспышек заболеваемости по типу эпидемических [5]. Таким образом, эпидемии диабета у детей не являются чрезвычайным явлением [9]. Примечательно, что эпидемии регистрировались примерно в одно время в отдаленных друг от друга регионах мира: Вирджинские острова — Швеция — Новая Зеландия.

Материалы и методы

Были собраны данные за период с 1 января 1978 г. по 31 декабря 1989 г. о ежегодной заболеваемости ИЗСД среди детского населения Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Уфы. Учитывались только случаи заболевания детей до 15-летнего возраста при условии назначения им инсулинотерапии. Источником информации служили сведения из годовых статистических отчетов педиатрических стационаров перечисленных городов. Данные ежегодной заболеваемости по каждому из городов подвергались дискретному анализу, включая и те эпизоды подъема заболеваемости, которые потенциально можно было оценить как вспышку ИЗСД в регионе. Говорить об имеющей место эпидемической вспышке возможно лишь в том случае, когда наблюдаемая частота новых случаев заболевания явно больше, чем ожидаемая. Для подтверждения или исключения этого факта использовали формулу [9]:

$$\frac{(O-E)^2}{E} > 3,84,$$

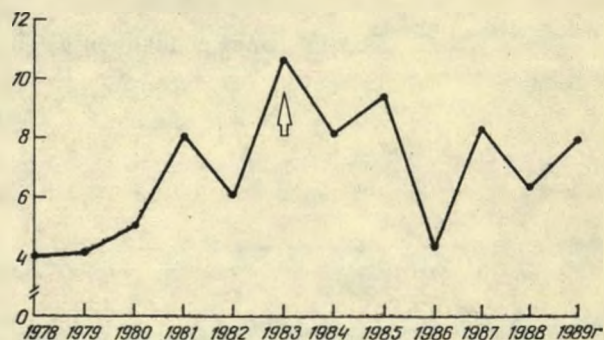
где O — наблюдаемое число новых случаев данного заболевания в исследуемом регионе за единицу времени (за год), E — ожидавшееся число новых случаев заболевания в данном регионе за единицу времени (за год).

Согласно данным таблицы «кси» с одной степенью свободы, в случае если

$$\frac{(O-E)^2}{E} > 3,84,$$

то с вероятностью 95 % подъем заболеваемости не является случайным [7, 21].

Данные о сезонной заболеваемости гриппом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) были получены в Московской санэпидстанции и Региональном центре России по гриппу. Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM AT/286 с использованием программы STATGRAPHICS.



Заболеваемость ИЗСД у детей в Москве (число случаев на 100 000 детского населения).

Стрелкой указана эпидемическая вспышка сахарного диабета

Цифровая оценка возможных ежегодных эпидемических вспышек заболеваемости сахарным диабетом у детей

Город	Год наблюдения									
	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Москва	0,39	0,01	0,53	3,92*	0,34	3,0	1,95	0,06	0,5	0,07
Санкт-Петербург	0,13	0,02	0,08	0,2	0,21	0,2	0,2	0,05	2,0	0,4
Екатеринбург	0,12	0,02	0,09	0,17	1,2	0,63	0,14	0,2	0,9	0,8
Уфа	0,08	0,02	0,12	0,02	0,06	0,3	0,06	0,07	0,4	0,01

* Показатель, удовлетворяющий критерию $\frac{(O-E)^2}{E} > 3,84$ (см. «Материалы и методы»).

Результаты и их обсуждение

Изучение данных погодовой заболеваемости в 4 городах позволило установить в 3 из них (Москве, Санкт-Петербурге и Екатеринбурге) наличие достаточно резких подъемов заболеваемости. Так, были установлены две вспышки заболеваемости в Москве в 1983 и 1985 гг. (см. рисунок) за период 1978—1989 гг., одна вспышка в Санкт-Петербурге в 1988 г. за период 1980—1989 гг. и один подъем заболеваемости в Екатеринбурге в 1984 г. Однако только один пик, а именно в 1983 г. в Москве, соответствовал критерию эпидемического, что было подтверждено расчетом по формуле (табл. 1). В отношении пиков заболеваемости в Москве в середине 80-х годов и в Санкт-Петербурге в 1988 г. примечательно то, что в эти же годы были зарегистрированы эпидемические всплески ИЗСД у детей в странах балтийского региона — Финляндии, Эстонии, Латвии, Литве, Польше. Поскольку эти страны и Санкт-Петербург и Москва расположены относительно недалеко друг от друга, можно предположить, что какой-то значительный по силе триггерный фактор оказал воздействие, приведшее к всплескам заболеваемости в 1983—1988 гг. Этим фактором мог быть какой-то вирусный агент, хотя следует отметить, что в эти годы в северо-восточной Европе не отмечалось обширных вирусных эпидемий [9].

При анализе сезонной заболеваемости ИЗСД у детей Москвы в сравнении с заболеваемостью гриппом и ОРЗ в соответствующие периоды (табл. 2) не удалось выявить четкой корреляции между ежегодными эпидемиями гриппа и количеством заболевших ИЗСД в этот период детей ($r=+0,34$). Также не установлено сильной корреляции между заболеваемостью ОРЗ в весенне-летние месяцы и количеством новых случаев болезни в этот период ($r=+0,46$). Отсутствие сильной корреляции между частотой ИЗСД и наиболее вероятными пусковыми факторами заболевания, которыми являются вирусные возбудители, отмечено и зарубежными авторами [9]. Необходимо подчеркнуть, что ожидать тесной корреляции между вспышкой заболеваемости гриппом и непосредственно следующим за этим подъемом числа заболевших ИЗСД не приходится. Причина этого в том, что, даже считая теоретически вирус гриппа пусковым механизмом развития ИЗСД, нельзя ожидать, что период от момента действия провоцирующего фактора до клинической манифестации заболевания у всех детей будет одинаковым и

очень коротким. Клиническими и экспериментальными наблюдениями показано, что вышеуказанный период может длиться от 2 нед до 6—12 мес, а иногда и более [1, 2, 11].

Что несомненно, так это явное преобладание числа заболевших в осенне-зимний период (октябрь — март) над периодом весна — лето (апрель — сентябрь). Согласно данным по Москве за 1978—1987 гг., количество заболевших в осенне-зимний период (548 человек) на 29 % превышает число заболевших в весенне-летний период (415 человек). Доминирование осенне-зимнего периода в отношении числа манифестаций ИЗСД в эти месяцы отмечают многие авторы [1, 3, 8, 9]. Некоторые авторы связывают это с повышенной интолерантностью к углеводам осенью и зимой [12], большая же часть исследователей ставит это в зависимость от вирусного окружения [6, 15, 18]. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о преобладании манифестации ИЗСД в осенне-зимний период у больных, имеющих антиген HLA-DR4 [10, 11].

Основной сложностью в изучении этиологии и патогенеза ИЗСД является то, что даже при наличии явных эпидемиологических указаний на факторы окружающей среды как потенциальные триггеры ИЗСД [4] идентификация таких специфических агентов пока остается недоступной. В этой связи изучение эпидемических вспышек, по-видимому, имеет значительную ценность для идентификации возможных причинных факторов.

Вероятной причиной эпидемий ИЗСД может служить внешний фактор, который имеет относительно короткий инкубационный период, приво-

Таблица 2

Средние величины сезонной заболеваемости ИЗСД, гриппом и ОРЗ*

Год	Грипп	ИЗСД	ОРЗ	ИЗСД
	октябрь — март		апрель — сентябрь	
1978	19,6	7,3	9,3	4,8
1979	21,6	6,5	10,6	2,8
1980	11,5	6,5	8,0	3,8
1981	28,6	6,6	6,3	5,6
1982	19,3	9,1	7,5	5,5
1983	25,0	12,5	13,0	10,6
1984	30,3	9,1	13,1	8,6
1985	27,3	17,6	9,0	10,5
1986	29,6	8,3	16,3	7,6
1987	24,5	7,8	12,0	11,1
	$r=+0,34$		$r=+0,46$	

* Среднее ежемесячное число заболевших детей.

дящий к быстрой деструкции β -клеток и манифестации болезни. Если же инкубационный период длительный или резко различающийся по длительности [9], пиков заболеваемости может не отмечаться. При наличии эпидемий можно считать, что факторы среды, спровоцировавшие вспышку заболевания, вероятно, проявили себя в начале всплеска заболеваемости ИЗСД. Поэтому быстрая идентификация начала эпидемической вспышки ИЗСД может оказаться важной в выявлении диабетогенного стимула. В этом отношении самое сложное — подтвердить начало вспышки ИЗСД как можно раньше, чтобы иметь возможность поиска этиологического фактора, если он еще присутствует в регионе, где произошел подъем заболеваемости [19].

Факторов, напрямую или опосредованно влияющих на возможность проявления ИЗСД, выявлено довольно много. Среди них основными считаются вирусы (Коксаки, паротита, краснухи, цитомегало-, менинго-, реовирусы, лимфоцитарного хориоменингита, ретровирусы), токсины (аллоксан, стрептозотозин), стресс, характер питания [16]. Однако до сих пор не получено абсолютных доказательств, что какой-либо из этих факторов вызывает эпидемические вспышки диабета.

Судя по всему, оценка эпидемических вспышек в регионах с низкой заболеваемостью ИЗСД может дать более ценный материал для анализа причинных факторов, приводящих к манифестации этой болезни [9]. Дело в том, что идентификация факторов, вызывающих увеличение заболеваемости на 4 на 100 000 детского населения в год, в той популяции, где средняя ежегодная заболеваемость составляет всего 3 на 100 000 детского населения (такой уровень заболеваемости регистрируется во многих азиатских странах, в большинстве южных республик СНГ), гораздо проще, чем в популяции, где этот показатель составляет 35—40 на 100 000 (уровень заболеваемости в Финляндии). Кроме того, попытки оценить эпидемию в большой популяции, как, например, отдельное большое государство, очевидно, потерпят неудачу, поскольку эпидемия, проявляясь в одной части этой страны, может не отмечаться в других ее регионах. Поэтому наблюдения необходимо организовывать с расчетом регистрации «местной» эпидемической вспышки ИЗСД и определения границ ее распространенности [9, 14, 20].

Выводы

1. Анализ ежегодной заболеваемости ИЗСД за 80-е годы по 4 городам России показал, что в 1983 г. в Москве имела место статистически подтвержденная вспышка заболеваемости сахарным диабетом у детей по типу эпидемической. Имели место также отдельные подъемы заболеваемости (в Санкт-Петербурге в 1988 г., в Ека-

теринбурге в 1984 г., в Москве в 1985 г.), однако они не отвечали критериям, которые характеризуют эпидемическую вспышку.

2. В Москве в 80-е годы выявлено преобладание на 29 % детской заболеваемости ИЗСД в осенне-зимний период в сравнении с летним. Не отмечено сильной корреляции между заболеваемостью ИЗСД, гриппом и ОРЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. // Сахарный диабет у детей.— М., 1990.— С. 18—19.
2. Князев Ю. А. // Педиатрия.— 1991.— № 2.— С. 7—10.
3. Смирнов В. В., Лозовская Л. С., Мельникова Г. Ф., Мазурина Н. А. // Педиатрия.— 1981.— № 10.— С. 12—14.
4. Diabetes Epidemiology Research International Group // Brit. med. J.— 1987.— Vol. 295.— P. 479—481.
5. Diabetes Epidemiology Research International Group // Diabetes.— 1990.— Vol. 39.— P. 858—864.
6. Gamble D. R. // Epidemiol. Rev.— 1980.— Vol. 2.— P. 49—70.
7. Goodman R. A., Buehler J. W., Koplan J. P. // Amer. J. Epidemiol.— 1990.— Vol. 132.— P. 9—16.
8. Green A., Gale E., Patterson C. // Lancet.— 1990.— Vol. 339.— P. 905—909.
9. La Porte R. E. // Amer. J. Epidemiol.— 1992.— Vol. 135.— P. 803—814.
10. Ludvigsson J., Lindblom B. // Paediat. Res.— 1984.— Vol. 18.— P. 1239—1241.
11. Ludvigsson J., Afoke A. O. // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32.— P. 84—91.
12. MacDonald M. J., Liston L., Carlson I. // Diabetes.— 1985.— Vol. 34.— P. 265—268.
13. Nerup J., Lernmark A. // Amer. J. Med.— 1981.— Vol. 70.— P. 135—141.
14. Nystrom L., Dahlquist G., Rewers M. et al. // Int. J. Epidemiol.— 1990.— Vol. 19.— P. 141—146.
15. Orchard T. J., Becker D. J., Atchinson R. W. // Diabetologia.— 1983.— Vol. 25.— P. 89—92.
16. Rayfield E. J., Ishimura K. // Diabet. Metab. Rev.— 1987.— Vol. 3.— P. 925—957.
17. Rewers M., La Porte R. E., Walczak M. et al. // Diabetes.— 1987.— Vol. 36.— P. 106—113.
18. Sakurami T., Nabeya N., Nagaska K. et al. // Diabetologia.— 1982.— Vol. 22.— P. 375—377.
19. Thacker S. B., Berkelman R. L. // Epidemiol. Rev.— 1988.— Vol. 10.— P. 164—190.
20. Tuomilehto J., Rewers M., Reunanen A. et al. // Diabetologia.— 1991.— Vol. 34.— P. 282—287.
21. Weinstock M. A. // Int. J. Epidemiol.— 1981.— Vol. 10.— P. 289—293.
22. Westlund K. // Brit. J. prev. soc. Med.— 1966.— Vol. 20.— P. 105—116.

Поступила 10.03.93

N. B. Lebedev, N. V. Gubanov, V. V. Smirnov, A. S. Stroikova, G. R. Bulgakova, N. P. Korolyova, I. I. Dedov — EPIDEMIC OUTBREAKS OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Analysis of annual and seasonal incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children living in 4 Russian cities in the 1980ies has shown only four rises of annual morbidity in three cities, but only one of them recorded in 1983 in Moscow conformed to the criteria of an epidemic outbreak of the disease. The incidence of the disease predominated by 29 % in autumn-winter, though there was no clear-cut correlation between diabetes incidence, on the one hand, and incidence of influenza and acute respiratory diseases, on the other.

М. В. Шестакова, И. И. Дедов, Н. И. Неверов, Э. С. Севергина, Т. Г. Дюжева, А. Б. Пономарев

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, ММА им. И. М. Сеченова

Диабетическая нефропатия (ДН) является классическим примером неиммунного пути прогрессирования поражения почек. Ведущую роль в развитии ДН отводят метаболическим (гипергликемия) и связанным с ними гемодинамическим (гиперфильтрация, гиперперфузия) изменениям [11, 13]. Однако метаболические изменения при сахарном диабете сводятся к нарушению не только углеводного, но и жирового обмена. При сахарном диабете как I типа (инсулинзависимом), так и II типа (инсулиннезависимом) часто наблюдается повышение содержания в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХЛ ЛОННП) и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛ ЛВП) [1, 2]. Подобные изменения липидного спектра сыворотки у больных сахарным диабетом могут выявляться даже при удовлетворительной компенсации нарушений углеводного обмена и часто сопровождают появление микроальбуминурии — первого доклинического критерия развивающейся ДН [8, 9].

В последние годы появились сообщения о возможном индуцирующем действии гиперлипидемии на процессы прогрессирования нефропатий [3, 10, 12]. По мнению исследователей, гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток капилляров клубочков, отложению липидов в мезангиуме, что стимулирует его пролиферацию и гиперпродукцию мезангиального матрикса и вещества базальной мембраны. Принимая во внимание теорию о «нефротоксичном» действии липидов, мы предположили, что дислипидемия при сахарном диабете может играть немалую роль в процессе формирования и прогрессирования ДН. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение липидного спектра крови у больных сахарным диабетом I типа с наличием или отсутствием клинических признаков поражения почек и сопоставление полученных данных с морфологическими изменениями ткани почек у этих больных.

Материалы и методы

Обследовано 29 больных сахарным диабетом I типа (17 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 лет до 51 года). Все больные находились на стандартной диете, содержание жиров в которой не превышало 30 % от суточной калорийности пищи. У 19 больных не было выявлено клинических признаков поражения почек (протеинурия отсутствовала), у 10 — диагностирована начинающаяся или выраженная стадия ДН. Фильтрационная функция почек (оцененная по клиренсу эндогенного креатинина) была сохранена у всех больных. Помимо общепринятого клинического обследования, у больных определяли содержание в крови общего холестерина (ОХЛ), ТГ на аппарате «Техникон», ХЛ ЛВП по методу М. Birstein и соавт. в модификации В. Н. Титова и соавт. с расчетом ХЛ ЛОННП и соотно-

шения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП. У больных, не имеющих протеинурии, дополнительно определяли экскрецию альбумина с мочой методом лазерной иммунофлуориметрии (на аппарате «Транскон 102 Е», «Orion», Финляндия). Всем больным была выполнена биопсия почки. Морфологическое изучение биоптата включало светооптическое, иммуногистохимическое, электронно-микроскопическое и иммуноэлектронно-микроскопическое исследования. Выявление и локализацию липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в биоптатах почек производили при помощи анти-апоВ-сыворотки (Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург) в рабочем разведении 1:100. Окрашенные срезы просматривали под электронным микроскопом EM-410 («Philips», Нидерланды).

Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 48 лет, не имеющих патологии почек, нарушений липидного обмена и наследственной предрасположенности по сахарному диабету. Экскреция альбумина с мочой в контрольной группе не превышала 30 мг/сут.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от выраженности клинических и доклинических признаков ДН все больные были разделены на 3 группы. 1-я группа — 19 больных, не имевших признаков ДН (альбуминурия не превышала 30 мг/сут), 2-я группа — 6 больных, у которых диагностировалась начинающаяся ДН (т. е. экскреция альбумина с мочой находилась в диапазоне микроальбуминурии — от 30 до 300 мг/сут), 3-я группа — 4 больных, у которых наблюдалась клиническая картина ДН (альбуминурия была выше 300 мг/сут). У всех больных фильтрационная функция почек была сохранена. Содержание креатинина сыворотки крови не превышало 110 мкмоль/л.

Все 3 группы больных не различались между собой по возрасту и степени компенсации углеводного обмена (среднесуточной гликемии). Во 2-й и 3-й группах длительность заболевания была больше, чем в 1-й группе (табл. 1). Достоверные различия между группами касались и липидного спектра крови. Так, содержание ОХЛ и соотношение ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП увеличивались от 1-й к 3-й группе больных, при этом исследуемые показатели липидного обмена у больных всех групп достоверно превышали контрольные значения (см. табл. 1). Содержание ТГ во всех группах больных статистически не различалось, но достоверно превышало нормальные значения.

При морфологическом исследовании ткани почек светооптическая картина трактовалась следующим образом: минимальные неспецифические изменения — у 4 больных 1-й группы; начинающийся диабетический гломерулосклероз — у 15 больных 1-й группы и у всех больных 2-й и 3-й групп. При электронно-микроскопическом исследовании почечных биоптатов было обнаружено наличие липидных включений в

Клинико-лабораторная характеристика больных сахарным диабетом I типа

Группа больных	Возраст, годы	Длительность диабета, годы	Гликемия, ммоль/л	ОХЛ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП
1-я (n=19)	30,4±1,9	6,6±0,9	8,5±1,1	6,3±0,3	1,6±0,13	4,3±0,03
2-я (n=6)	29,3±2,5	14,8±2,9	9,0±1,5	7,3±0,5	1,7±0,17	6,1±0,87
3-я (n=4)	25,5±3,9	12,0±3,9	9,4±2,0	8,0±0,7	1,9±0,26	9,3±0,90
Контрольная (К) (n=30)	30,2±5,8			5,2±0,5	1,1±0,10	3,0±0,26
p ₁₋₂	нд	<0,05	нд	<0,05	нд	нд
p ₁₋₃	нд	нд	нд	<0,05	нд	<0,001
p ₂₋₃	нд	нд	нд	нд	нд	<0,05
p _{1-К}	нд			нд	<0,01	<0,001
p _{2-К}	нд			<0,01	<0,01	<0,001
p _{3-К}	нд			<0,001	<0,01	<0,001

Примечание. нд — недостоверно.

мезангии клубочков во всех группах больных. В 1-й группе эти включения наблюдались у 15 (78,9 %) больных и были небольшими по размеру (крупные липидные включения обнаружены только у 3 больных с выраженной гиперхолестеринемией). Во 2-й и 3-й группах чаще отмечались крупные липидные включения различной локализации (в мезангии, подоцитах, эндотелии). В интерстиции обнаруживались пенные клетки (табл. 2).

Во всех группах больных выявлены отложения ЛНП-депозитов, чаще в базальной мембране клубочков (БМК) и тубулярной базальной мембране (ТБМ), реже — в мезангии. По результатам иммуногистохимического исследования больные были разделены на 4 подгруппы: без ЛНП-депозитов (0), с очаговым (в отдельных участках БМК и ТБМ) отложением ЛНП (I), с сегментарным (в части сосудистых петель клубочков) отложением ЛНП (II) и с распространенным (в большинстве петель клубочков) отложением ЛНП (III). Количественный анализ ЛНП-депозитов выявил увеличение частоты встречаемости апоВ-депозитов в почечной ткани от 1-й группы больных к 3-й группе (см. табл. 2).

Проведенное нами исследование позволило установить, что развитие ДН у больных сахарным диабетом I типа сочетается с нарушением липидного состава крови. Дислипидемия у этих больных характеризуется повышением содержа-

ния ОХЛ, ТГ и соотношения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП. Гиперлипидемия у больных 2-й и 3-й групп не была связана с декомпенсацией заболевания, так как все больные были обследованы в период субкомпенсации углеводного обмена (среднесуточная гликемия не превышала 10 ммоль/л).

Взаимосвязь дислипидемии и развития патологии почек при инсулинзависимом сахарном диабете описана многими авторами [4, 8, 9], однако причины этого синдрома остаются неясными.

При массивной потере белка с мочой (более 3,5 г в сутки), сопровождающейся развитием нефротического синдрома, гиперлипидемия вызывают, прежде всего, со стимулирующим влиянием гипоальбуминемии на синтез белка и липопротеидов в печени. В дальнейшем белок вновь теряется с мочой, а гиперлипопротеидемия сохраняется. Однако при сахарном диабете как в нашем исследовании, так и в работах других авторов [7—9] достоверное повышение содержания ОХЛ, ТГ и увеличение соотношения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП выявляются уже на стадии микроальбуминурии, т. е. при минимально повышенной экскреции альбумина с мочой. Такая минимальная альбуминурия не способна вызвать гипоальбуминемия и тем самым стимулировать синтез липопротеидов в печени. Предполагают, что возможной причиной гиперлипидемии на стадии начинающейся ДН может быть либо наличие первичных наследственных нарушений липидного обмена, обуславливающих наследственную предрасположенность к развитию ДН, либо селективная потеря с мочой ЛВП на стадии микроальбуминурии [7], что ведет к снижению содержания ЛВП в крови и уменьшению активности липопротеидной липазы, активатором которой является входящий в состав ХЛ ЛВП апопротеин С2.

Гиперлипидемия является четко установленным фактором риска развития атеросклероза. Однако, согласно современным представлениям, процессы, аналогичные механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах, могут также протекать и в почечной ткани [6]. Этому способствует структурное сходство мезан-

Таблица 2

Количество больных сахарным диабетом, имеющих в ткани почек липидные включения и ЛНП-депозиты

Группа	Липидные включения	Пенные клетки	Степень распространенности ЛНП-депозитов			
			0	I	II	III
1-я (n=19)	15 (78,9)	2 (10,5)	9 (47,4)	4 (21,1)	6 (31,5)	0
2-я (n=6)	3 (50)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	3 (50)	1 (16,7)
3-я (n=4)	3 (75)	2 (50)	0	0	2 (50)	2 (50)

Примечание. В скобках — процент.

гиальных клеток клубочков почек с гладкомышечными клетками артерий. Как и перечисленные клетки, мезангиальные клетки клубочков имеют на своей поверхности рецепторы к ЛНП [6, 14] и в условиях гиперлипидемии способны захватывать и накапливать ЛНП, что способствует пролиферации мезангиальных клеток и гиперпродукции мезангиального матрикса и вещества БМК. Кроме того, отложившиеся в почечной ткани липопротеиды могут связывать отрицательно заряженные гликозаминогликаны в БМК, тем самым нейтрализуя отрицательный заряд БМК и повышая ее проницаемость для белков [12].

Учитывая теорию о так называемом «нефротоксическом» действии липидов, мы сопоставили морфологические изменения ткани почек у больных диабетом без ДН и незначительно измененным липидным составом крови (1-я группа) и у больных с различными стадиями ДН, имеющих выраженные липидные нарушения (2-я и 3-я группы). Взаимосвязи дислипидемии с частотой обнаружения липидных включений в почечной ткани не выявлено. Однако у больных с выраженной гиперлипидемией как в 1-й, так и во 2-й и 3-й группах обнаруживались крупные липидные включения. Возможно, липидные включения, выявленные у больных 1-й группы, имеют отличную от ЛПН природу (например, фильтрующиеся ЛВП или синтезируемые простагландины). У большинства обследованных больных в ткани почек были обнаружены ЛНП-депозиты различной локализации. По аналогии с атеросклерозом можно предположить, что в образовании ЛНП-депозитов в почечной ткани играет роль гиперлипидемия с увеличенным соотношением ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП. При этом нами установлена тесная связь выраженности почечного процесса с наличием гиперлипидемии и распространенностью ЛНП-депозитов в почечной ткани, а также с частотой обнаружения интерстициальных пенных клеток.

Повышенному связыванию и откладыванию липидов в почечной ткани при сахарном диабете может способствовать процесс гликозилирования как самих липидов, так и белков базальных мембран капилляров клубочков. Так, гликозилированный коллаген сосудов связывает в 3 раза большее количество ЛНП, чем коллаген здоровых людей [5]. Следовательно, гиперлипидемия у больных сахарным диабетом является во много раз более опасным фактором риска как атерогенеза, так и прогрессирования почечной патологии, чем у лиц, не страдающих сахарным диабетом. Мы предполагаем, что своевременная коррекция нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом I типа позволит предотвратить или замедлить развитие не только атеросклеротического повреждения крупных сосудов, но и прогрессирование ДН.

Выводы

1. Развитие ДН у больных сахарным диабетом I типа сочетается с нарушениями липидного спектра крови, характеризующимися повышением содержания ОХЛ, ТГ и соотношения ХЛ ЛОННП/ХЛ ЛВП.

2. Имеется тесная взаимосвязь степени тяжести ДН и частоты обнаружения и распространенности ЛНП-депозитов в почечной ткани.

3. Дислипидемия и отложение липидов и ЛНП-депозитов в почечной ткани могут способствовать процессу прогрессирования диабетического гломерулосклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989.
2. Эндокринология и метаболизм / Фелиг Ф., Бакстер Дж., Бродус Ф. и др.: Пер. с англ. — М., 1985. — Т. 2.
3. Anderson S., King A. J., Brenner B. M. // *Amer. J. Med.* — 1990. — Vol. 87. — P. 34—38.
4. Biesenbach G., Zazgornik J. // *Clin. Nephrol.* — 1992. — Vol. 37. — P. 274—279.
5. Cerami A., Vlassara H., Brownlee M. // *Metabolism.* — 1985. — Vol. 34. — P. 37—44.
6. Diamond J. R., Karnovsky M. J. // *Kidney int.* — 1988. — Vol. 33. — P. 917—924.
7. Haaber A. B., Jensen T., Deckert M., Stender S. // *Diabetologia.* — 1991. — Vol. 34, Suppl. 2. — P. A22.
8. Jensen T., Stender S., Deckert T. // *Ibid.* — 1988. — Vol. 31. — P. 142—145.
9. Jones S. L., Close C. E. et al. // *Brit. med. J.* — 1989. — Vol. 289. — P. 487—490.
10. Keane W. F., Kasiske B. L., O'Donnell M. D. // *Amer. J. Nephrol.* — 1988. — Vol. 8. — P. 261—271.
11. Mogensen C. E., Christiansen C. K. // *New Engl. J. Med.* — 1984. — Vol. 311. — P. 89—93.
12. Moorhead J. F., Chan M. K., El-Nahas M., Varghese Z. // *Lancet* — 1982. — Vol. 2. — P. 1309—1311.
13. Viberti G. C., Keen H., Dodds R. et al. // *Diabetologia.* — 1987. — Vol. 30. — P. 481—482.
14. Wasserman J., Santiago A., Holthofer H. et al. // *Kidney int.* — 1989. — Vol. 35. — P. 439.

Поступила 28.01.93

M. V. Shestakova, I. I. Dedov, N. I. Neverov, E. S. Severghina, T. G. Dyuzheva, A. B. Ponomarev — HYPERLIPIDEMIA: A FACTOR CONTRIBUTING TO DIABETIC NEPHROPATHY DEVELOPMENT AND PROGRESS

Twenty-nine patients with insulin-dependent diabetes mellitus with similarly manifest renal involvement were examined to elucidate the role of dyslipidemia in diabetic nephropathy progress. Clinicolaboratory parameters (urinary albumin excretion, blood serum levels of total cholesterol, triglycerides, low, very low, and high density lipoprotein cholesterol) and morphologic changes in renal tissue biopsy specimens were analyzed. An increment of the number of large lipid incorporations was observed in various cells of renal glomeruli and interstitium, as well as a high prevalence of low density lipoprotein deposition in glomerular basal membranes and canaliculi as the renal process augmented in severity. Since lipids accumulating in glomerular structures may stimulate mesangial cell proliferation and mesangial matrix hyperproduction, the authors believe that dyslipidemia in diabetes mellitus may be conducive to a more rapid progress of renal disease.

И. И. Дедов, А. Ф. Цыб, Е. Г. Матвеевко, В. Н. Омельченко, М. П. Боровикова, В. А. Петеркова, А. Н. Тюльпаков, В. И. Кандрор, Н. П. Гончаров, В. С. Паршин, Б. П. Мищенко, Т. В. Семичева, Т. И. Бурая, В. Ф. Степаненко

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОДНОМ ИЗ ЗАГРЯЗНЕННЫХ РАДИОНУКЛИДАМИ РАЙОНОВ КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва, НИИ медицинской радиологии (дир. — проф. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

В результате аварии на Чернобыльской АЭС в атмосферу было выброшено значительное количество радиоактивного материала, преимущественно ^{131}I , что привело к загрязнению огромных территорий в Восточной Европе [5]. Наиболее уязвимым органом при воздействии йодистых радионуклидов является щитовидная железа (ЩЖ). Радионуклиды йода способны оказывать непосредственное деструктивное воздействие на функционально активные элементы ЩЖ, а также стимулировать в ней аутоиммунные процессы [7]. В связи с этим уже в первые годы после аварии усилия практических врачей и исследовательский поиск были направлены на оценку состояния ЩЖ и выявление возможных клинических последствий ее поражения, таких, как аутоиммунный тиреоидит, новообразования ЩЖ, приобретенный и врожденный гипотиреоз [24]. В настоящее время уже накоплен достаточно большой фактический материал, однако имеющиеся сведения крайне разноречивы, что, видимо, обусловлено разнородностью изучаемых контингентов и разноплановостью методических подходов. Кроме того, в большинстве публикаций оценка состояния ЩЖ проведена без учета таких важнейших параметров, как индивидуальная доза поглощенного ЩЖ ^{131}I и степень йодной недостаточности в регионе.

Целью работы явилось изучение тиреоидного статуса у детей и подростков, проживающих в течение 5 лет в одном из районов с умеренным уровнем радиоактивного загрязнения.

Материалы и методы

В мае 1991 г. было обследовано 1214 детей и подростков (623 мальчика и 591 девочка) в возрасте от 5 до 18 лет, проживающих в Ульяновском районе Калужской области. После аварии плотность радиоактивного загрязнения в указанной зоне варьировала от 5 до 15 Ки/км². Йодная профилактика в данном районе не проводилась.

Доза поглощенного ЩЖ ^{131}I была определена прямым методом в июне 1986 г. (группа дозиметрии НИИ медицинской радиологии, руководитель В. Ф. Степаненко).

Размеры ЩЖ и ее структура оценивались как пальпаторно, так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Объем ЩЖ, измеренный с помощью УЗИ, сопоставлялся с возрастными нормами, разработанными ранее для детей и подростков средней полосы России [3].

Для характеристики функции ЩЖ определяли уровень ТТГ и свободного тироксина (сТ_4) в сыворотке (система "Amerlyte", фирма "Amersham", Великобритания). Нормальные показатели для нашей лаборатории: ТТГ — от 0,15 до 3,2 мЕД/л; сТ_4 — от 10 до 25 нмоль/л.

Присутствие сывороточных антител к микросомальному антигену (МА) и тиреоглобулину (ТГ) определялось твердофазным иммуноферментным методом в собственной модификации [1].

Степень йодной недостаточности оценивали путем измерения концентрации йода в разовой порции мочи (спектрофотометрия по результатам реакции Санделя — Колтхофа) на основании критериев Международного комитета по контролю йодного дефицита заболеваний [22].

Обработка данных проводилась на ПЭВМ с использованием параметрических и непараметрических методов статистики [2].

Результаты и их обсуждение

Авария на Чернобыльской АЭС была самой серьезной в истории освоения атомной энергии [6]. Вследствие длительного выброса радионуклидов, сложных метеорологических условий, несвоевременной йодной профилактики и длительного употребления загрязненной пищи большое количество населения на территории бывшего СССР в течение продолжительного времени было подвержено воздействию ^{131}I и других радиоактивных субстанций. В течение последних 5 лет структура тиреоидной патологии в загрязненных районах тщательно анализировалась. В настоящем исследовании нами представлены результаты обследования детей и подростков, проживающих в Ульяновском районе Калужской области, в зоне с умеренным уровнем радиоактивного загрязнения, удаленной приблизительно на 500 км от Чернобыля.

Доза радиоактивного йода, поглощенная ЩЖ, была определена у 1096 детей. 304 (27,74 %) ребенка не инкорпорировали ^{131}I , у 134 (12,23 %) доза не превышала 30 сГр, у 441 (40,24 %) — варьировала от 30 до 100 сГр, у 156 (14,24 %) — от 100 до 200 сГр и у 61 (5,56 %) ребенка доза ^{131}I превышала 200 сГр (рис. 1). Принимая во внимание интенсивность радиационного облучения в обследованной нами популяции, мы не ожидали значительных отклонений функции ЩЖ. В преж-

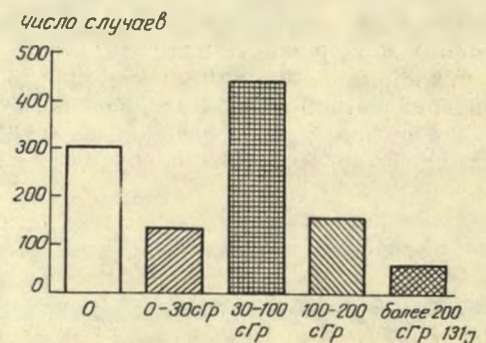


Рис. 1. Частотное распределение доз ^{131}I на ЩЖ.

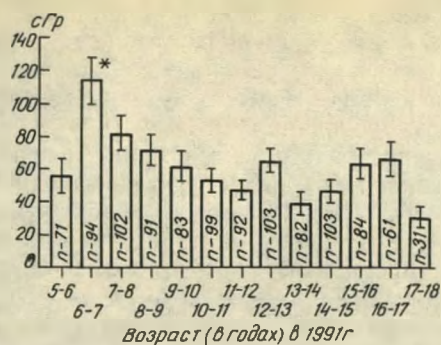


Рис. 2. Дозы ^{131}I на ЩЖ в зависимости от возраста.

Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению со всеми группами.

них исследованиях признаки тиреоидной гипотиреозной функции не определялись после облучения дозами ниже 1500 сГр [12]. У большинства наших пациентов доза на ЩЖ не превышала 100 сГр (см. рис. 1) — уровень, который обычно не связывают со значительным риском нарушения тиреоидной функции или развития опухолевых заболеваний. Однако данное положение может быть неверно применительно к изучаемой популяции. Во-первых, вследствие того что радиометрия проводилась приблизительно через месяц после радиоактивного загрязнения, максимальная доза неизвестна. Во-вторых, очень трудно предсказать эффект пролонгированного воздействия малых доз ^{131}I , обусловленного длительным приемом в пищу загрязненных продуктов.

Возраст обследованных нами пациентов варьировал от 5 до 18 лет, т. е. в 1986 г. все они были моложе 14 лет. Распределение дозы ^{131}I в зависимости от возраста представлено на рис. 2. Более высокие дозы ^{131}I отмечались у детей в возрасте от 6 до 9 лет. Средняя доза ($114,5 \pm 13,4$ сГр) у детей в возрасте от 6 до 7 лет была достоверно выше, чем во всех остальных возрастных группах (P — range от 0,000001 до 0,45). Мы считаем, что данная популяция должна заслуживать повышенного внимания. Возраст в момент радиоактивного облучения считается важным фактором, определяющим риск развития тиреоидной патологии. Доказано, что абсолютный риск развития радиационного рака ЩЖ в 2 раза выше у тех больных, которые были облучены в возрасте до 18 лет, по сравнению с лицами, подвергшимися облучению в более старшем возрасте. Было отмечено, что среди больных, получавших радиоактивный йод по поводу диффузного токсического зоба, риск развития аденомы ЩЖ более высокий в младшей возрастной группе [8]. Известно также, что среди жителей Хиросимы и Нагасаки встречаемость тиреоидных неоплазм выше у тех, которые пережили бомбардировку в возрасте до 30 лет, в сравнении с лицами более старшего возраста [15]. Кроме того, при катанестическом обследовании в Израиле лиц, получивших в детстве гамма-терапию по поводу грибкового поражения волосистой части головы, было показано, что пациенты, облученные в возрасте до 5 лет, в 3,1 раза чаще страдали впоследствии злокачественными заболеваниями ЩЖ, чем те, которые получали лечение в возрасте старше 5 лет [16]. Таким образом, чем младше ребенок, тем более чувствительна его ЩЖ к радиационному воздействию.



Рис. 3. Частотно-возрастное распределение детей с нормальным и увеличенным объемом ЩЖ.

Это может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, абсолютная доза на ЩЖ выше у лиц с меньшей массой тела. Во-вторых, существуют, по-видимому, возрастные особенности метаболизма йода в ЩЖ. Показано, что после ингаляции одного и того же количества радиоактивного йода доза на ЩЖ у детей 1-го года жизни в 2 раза выше, чем у взрослых [4]. В настоящем исследовании мы также отметили более высокие дозы у детей младшей возрастной группы, особенно у тех, которым в 1986 г. было 1—3 года (см. рис. 2). Кроме отмеченных выше возрастных физиологических особенностей, повышенное потребление молока у этих детей также может играть большую роль.

УЗИ ЩЖ было проведено у 1158 детей. Увеличение ЩЖ (по сравнению с нормальным объемом для данного возраста) было выявлено у 246 (21,2 %) пациентов. На рис. 3 представлено возрастное распределение детей с нормальным и увеличенным объемом ЩЖ. Как показано на рис. 3, среди детей старше 10 лет встречаемость увеличения ЩЖ была выше, чем среди детей более младшего возраста, однако эти различия недостоверны. Увеличение ЩЖ более часто отмечалось у девочек ($23,4 \pm 1,72$ %), чем у мальчиков ($17,1 \pm 1,51$ %; $p < 0,01$).

Степень увеличения ЩЖ оценивалась с использованием отношения индивидуального объема ЩЖ к верхней границе нормального объема ЩЖ для данного возраста (Vol/Vol_n). Доза ^{131}I , инкорпорированная прежде ЩЖ, у детей с увеличенной ЩЖ ($\text{Vol}/\text{Vol}_n > 1$) была несколько выше (в среднем 68,32 сГр, $n=230$), чем у детей с нормальным объемом щитовидной железы (в среднем 62,07 сГр, $n=862$). Различие между этими группами было достоверным, что подтверждено при анализе с помощью парного критерия Вилкоксона ($Z=0,016$). Обнаружена также слабая по силе, но достоверная корреляция между Vol/Vol_n и дозой ^{131}I ($R_{\text{Spearman}}=0,11$; $p=0,005$).

Сывороточные концентрации ТТГ и сТ_4 были определены у 463 обследуемых. Как видно на рис. 4, никаких значительных отклонений уровня ТТГ и сТ_4 нет.

Уровень как ТТГ, так и сТ_4 не коррелировал ни с дозой ^{131}I ($R_{\text{lineal}}=0,05$; $p=0,31$; $R_{\text{lineal}}=0,02$; $p=0,63$ соответственно), ни с Vol/Vol_n ($R_{\text{lineal}}=0,09$; $p=0,08$; $R_{\text{lineal}}=0,07$, $p=0,18$ соответственно).

Нами не было выявлено также достоверных различий при сопоставлении уровня ТТГ у детей

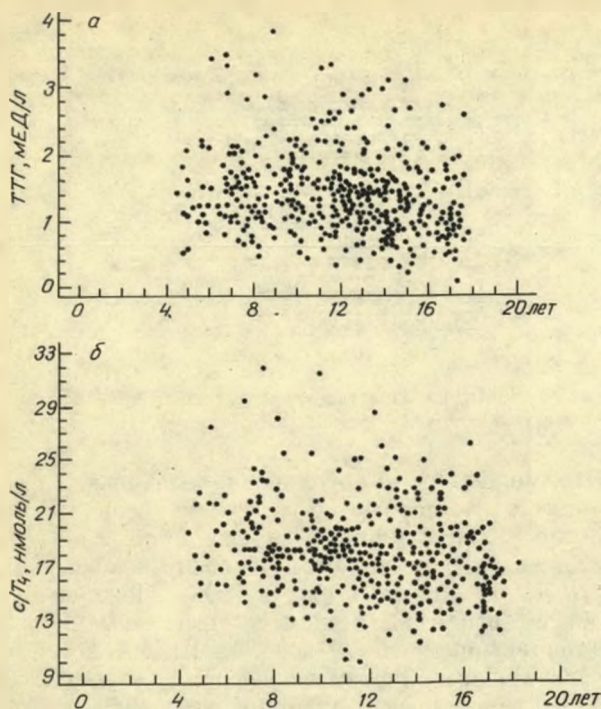


Рис. 4. Уровень ТТГ (а) и сТ₄ (б) в сыворотке в изучаемой популяции.

Представлены индивидуальные показатели и диапазон нормальных колебаний

с нормальным и увеличенным объемом ЩЖ ($1,40 \pm 0,65$ мЕД/л против $1,30 \pm 0,65$ мЕД/л; $p = 0,21$), а также у лиц, инкорпорировавших и не инкорпорировавших ^{131}I ($1,36 \pm 0,63$ мЕД/л против $1,49 \pm 0,76$ мЕД/л; $p = 0,11$).

Таким образом, несмотря на отсутствие признаков нарушения функции ЩЖ, у значительного числа обследуемых (более чем у 20 %) определялось увеличение этого органа. В соответствии с данными некоторых исследователей в США и Японии, частота увеличения ЩЖ у детей варьирует от 1 до 6 % [13, 17, 19]. Кроме того, хорошо известно, что у женщин увеличение ЩЖ наблюдается чаще, чем у мужчин. По данным некоторых авторов, это соотношение составляет как минимум 10:1 [10]. В нашем исследовании увеличение ЩЖ также отмечалось у девочек чаще, чем у мальчиков, но лишь в 1,5 раза. Таким образом, такая высокая встречаемость увеличения ЩЖ в обследованной популяции может быть связана с влиянием какого-то дополнительного фактора. Одним из таких факторов может быть йодная эндемия. Нами была исследована концентрация йода в разовой порции мочи у 823 детей. Средняя концентрация йода в моче, рассчитанная для всей популяции, была в пределах нормы — $10,91 \pm 4,489$ мкг/дл (индивидуальные показатели и среднее значение представлены на рис. 5), что в соответствии с критериями, предлагаемыми Международным комитетом по контролю йодного дефицитных заболеваний [22], позволяет исключить существование йодной недостаточности, во всяком случае выраженной.

Принимая во внимание выявленную зависимость между дозой ^{131}I и степенью увеличения ЩЖ (Vol/Vol_n), нельзя исключить роль радиационного фактора. Между тем, для того чтобы точно установить, действительно ли частота встре-

чаемости увеличения ЩЖ в данной популяции выше, чем у лиц, проживающих на незагрязненных территориях со сходной экологией, необходимы дальнейшие четко организованные контролируемые исследования.

У большинства пациентов при сонографии не было выявлено никаких структурных изменений. Однако у 9 детей в ЩЖ были обнаружены узлы или кисты и у других 3 пациентов отмечались признаки тиреоидита. Частота выявления узловых образований (0,73 %) согласуется с результатами других исследований у здоровых детей, в соответствии с которыми узлы в ЩЖ отмечаются в 0,22 % [23] и 1,8 % [18] случаев. Однако известно, что радиационное облучение связано с повышением риска возникновения как доброкачественных, так и злокачественных узлов [21], поэтому в последующем необходим тщательный мониторинг всей популяции.

Исследования на выявление антител к МА и ТГ были проведены у 599 детей. Антитела к МА были обнаружены у 26 (4,3 %) и к ТГ — у 43 (7,2 %). У 17 (2,8 %) обследуемых определялись антитела к обоим антигенам. Нами была изучена частота встречаемости аутоантител в зависимости от полученной прежде дозы ^{131}I . У детей, имевших антитела к МА (рис. 6, а), доза ^{131}I была значительно выше, чем у тех, у которых эти антитела отсутствовали ($122,2 \pm 28,63$ сГр против $66,7 \pm 3,95$ сГр; $p = 0,006$).

Как показано на рис. 6, б и в, аналогичная картина отмечалась при сравнении дозы ^{131}I у «ТГ-положительных» и «ТГ-отрицательных» детей ($104,5 \pm 15,95$ сГр против $65,9 \pm 4,07$ сГр; $p = 0,010$), а также у детей с наличием антител к обоим антигенам и у которых аутоантитела не определялись ($119,5 \pm 28,08$ сГр против $65,2 \pm 3,96$ сГр; $p = 0,018$).

Следует отметить, что частота выявления антител была приблизительно такая же, как и в нормальных популяциях [11, 14], однако отмеченная взаимосвязь антителообразования и дозы ^{131}I может представлять некоторый интерес. Можно предположить, что радиоактивный йод действует как повреждающий фактор, вызывая вторичное образование антител. Такой механизм может играть роль при подостром тиреоидите, при котором антитела к МА и ТГ могут персистировать в течение нескольких месяцев или даже определяться по-

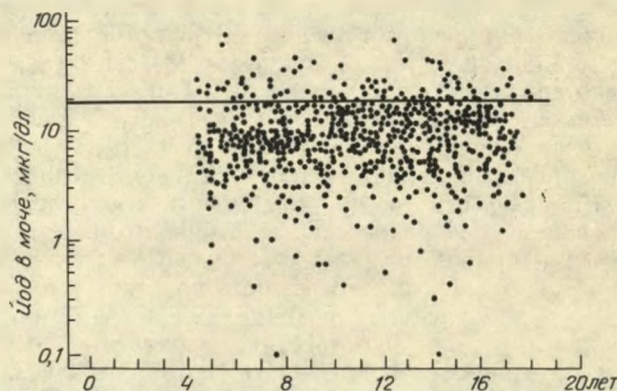


Рис. 5. Концентрация йода в моче в изучаемой популяции. Представлены индивидуальные показатели и средний уровень.

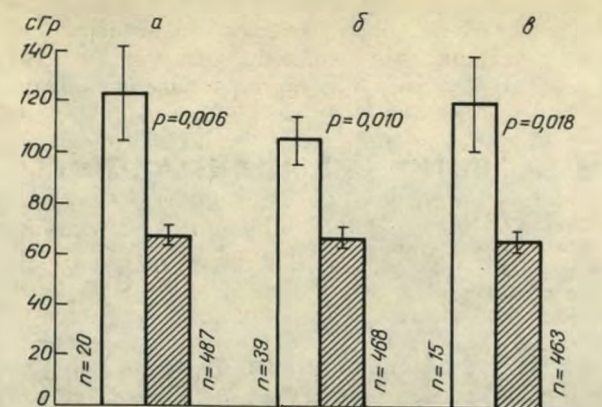


Рис. 6. Доза ^{131}I на ЩЖ в зависимости от наличия анти-тиреоидных антител.

а — МА, б — ТГ, в — одновременно МА и ТГ. Светлые столбики — дети с наличием антител, заштрихованные — дети с отсутствием антител.

стоянно [25, 26]. С другой стороны, радиация может первично вызывать определенные изменения в иммунной системе, результатом чего являются стимуляция поликлональных В-клеток и усиленный синтез антител или нарушение функции Т-супрессоров [9, 20]. Чтобы оценить значимость этой теории, целесообразно исследовать в данной популяции антитела к другим органам.

Заключение

Таким образом, через 5 лет после Чернобыльской аварии в обследованной нами популяции не было выявлено значительных изменений со стороны ЩЖ. Между тем высокая встречаемость увеличения ЩЖ, ее связь с предшествующим облучением, а также установленная зависимость между дозой ^{131}I и присутствием анти-тиреоидных антител могут свидетельствовать о том, что определенное увеличение уровня возникновения тиреоидной патологии может быть ожидаемо в последующие годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внотченко С. Л., Коннова Е. В., Юрьева Н. П. Непрямой иммунофлуоресцентный метод определения анти-тиреоидных антител: Метод. рекомендации.— М., 1984.
2. Статистические методы и вычислительная техника в социально-гигиенических исследованиях / Под ред. Е. Н. Шигана.— М., 1977.
3. Цыб А. Ф., Паршин В. С., Горобец В. Ф. и др. // Педиатрия.— 1990.— № 5.— С. 51—55.
4. Age-related variation in thyroidal exposures from fission-produced radioiodines // Developmental Toxicology of Energy-Related Products. Report No Conf.— 771017: US Nuclear Regulatory Commission and the Energy Research and Development Administration.— Washington, 1978.— P. 330.
5. Basic M., Kasal B., Simonovic I., Jukic S. // Int. J. Radiat. Biol.— 1988.— Vol. 54, N 2.— P. 167—177.
6. Collins S. L. // Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy / Ed. S. Falk.— New York, 1990.— P. 48.
7. DeGroot L. J. // Bailliere's clin. Endocr. Metab.— 1988.— Vol. 2.— P. 777—789.

8. Dobyns B. M., Sheline G. E., Workman J. G. et al. // J. clin. Endocr.— 1974.— Vol. 38.— P. 976.
9. Drexhage H. A., Bottazzo G. F. // Pediatric Thyroidology / Eds F. Delange et al.— Basel, 1985.— P. 90—105.
10. Foley T. P. Jr. // Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology / Ed. S. A. Kaplan.— Philadelphia, 1982.— P. 96—109.
11. Hawkins B. R., Chean P. S., Dawkins R. L. et al. // Lancet.— 1980.— Vol. 2.— P. 1057—1060.
12. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRV: 1990).— Washington, 1990.
13. Inoue M., Taketani N., Sato T., Nakajima H. // Endocr. Jap.— 1975.— Vol. 22.— P. 483—488.
14. Mori T., Kriss J. P. // J. clin. Endocr.— 1971.— Vol. 33.— P. 688—698.
15. Prentice R. L., Kato H., Yoshimoto K. et al. // Nat. Cancer Inst. Monogr.— 1982.— Vol. 62.— P. 207—212.
16. Rallison M. L., Dobyns B. M., Keating F. R. et al. // Amer. J. Med.— 1974.— Vol. 56.— P. 45.
17. Rallison M., Dobyns B., Keating F. et al. // J. Pediat.— 1975.— Vol. 86.— P. 675.
18. Rallison M., Dobyns B., Keating F. et al. // J. A. M. A.— 1975.— Vol. 233.— P. 1069—1072.
19. Reiter E. O., Root A. W., Retting K. // J. Pediat.— 1981.— Vol. 99.— P. 507—518.
20. Roitt I. M., Male D. K., Cooke A., Lydyard P. M. // Springer Semin. Immunopath.— 1983.— Vol. 61.— P. 51—66.
21. Rojeski M. T., Gharib H. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 428—436.
22. Thilly C. H., Bourdoux P., Swennen B. et al. // The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel et al.— Amsterdam, 1987.— P. 181—194.
23. Trowbridge F. L., Matovinovic J., McKaren G. D., Nichaman M. A. // Pediatrics.— 1975.— Vol. 56.— P. 82—90.
24. Van Middlesworth L. // Advanc. intern. Med.— 1989.— Vol. 34.— P. 265—284.
25. Volpe R., Row V. V., Ezrin C. // J. clin. Endocr.— 1967.— Vol. 27.— P. 1275—1284.
26. Volpe R. // Pediatric Thyroidology / Eds F. Delange et al.— Basel, 1985.— P. 252—264.

Поступила 19.02.93

I. I. Dedov, A. F. Tsyb, Ye. G. Matveyenko, V. N. Omelchenko, M. P. Borovikova, V. A. Peterkova, A. N. Tyulpakov, V. I. Kandror, N. P. Goncharov, V. S. Parshin, B. P. Mischenko, T. V. Semicheva, T. L. Buraya, V. F. Stepanenko — SOME CHARACTERISTICS OF THE THYROID STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING IN ONE OF THE KALUGA REGIONS CONTAMINATED WITH RADIONUCLIDES

Thyroid status was examined in 1214 children living in the Ulyanov district of the Kaluga region contaminated with radionuclides. Thyroid size and structure were assessed using ultrasonic examination, its function was characterized based on thyrotropin and free thyroxine measurements. Specific autoimmunity was evaluated from assays of antibodies to microsomal antigen and thyroglobulin. The resultant values were assessed with due consideration for the individual dose of ^{131}I absorbed by the thyroid. Thyroid enlargement was detected in 21.2 %, nodular goiter in 0.79 % of the examinees. A reliable positive correlation was found between the degree of thyroid enlargement and ^{131}I absorbed dose. Functional parameters (thyrotropin and free thyroxine) were within the normal range, no correlation was detected between hormonal parameters, thyroid size, and ^{131}I absorbed dose. Antibodies to microsomal antigen were detected in 4.3 %, to thyroglobulin in 7.2 %, to both in 2.8 % of the examinees, this being within the normal range in the population; but a relationship was detected between antibody production and absorbed dose of ^{131}I . Hence, though no noticeable changes in the thyroid status were detected 5 years after the accident in the population examined, the revealed correlations between thyroid enlargement, presence of antithyroid antibodies, and ^{131}I dose may be indicative of a possible growth of thyroid morbidity.

Т. И. Северина, В. Е. Колпакова, Н. Я. Венедиктова, О. Н. Илясова, Л. Г. Ахмедьянова, М. И. Балаболкин

О РОЛИ ВИРУСА ПАРОТИТА В РАЗВИТИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии (зав. — проф. Т. Н. Постникова), кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. А. И. Кортев) Медицинского института, НИИ вирусных инфекций (дир. — проф. Н. П. Глинских), областная станция переливания крови (главный врач А. Ф. Соловьев), Екатеринбург

Согласно современным представлениям, вирусная инфекция может провоцировать развитие инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) у лиц с генетической предрасположенностью.

Панкреотропное действие оказывают вирусы Коксаки В, кори, коревой краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита (ЭП).

Под влиянием вирусов в поджелудочной железе развивается инсулит с последующей деструкцией островков Лангерганса.

Возможно, что вирусы оказывают повреждающее действие лишь на мембрану β -клеток, изменяя ее антигенные свойства. Вследствие этого запускается аутоиммунный процесс, результатом которого также являются деструкция и уменьшение количества функционирующих β -клеток [1, 14]. Клиническая симптоматика проявляется при вовлечении в процесс более 90 % β -клеток [7].

Генетические факторы, приводящие к развитию ИЗСД, связаны с системой HLA. Это подтверждается не только высокой частотой ассоциации ИЗСД с такими антигенами гистосовместимости, как В8, В15, В18 [2, 5, 7], но и патологической экспрессией антигенов II класса на β -клетках поджелудочной железы больных ИЗСД [9]. Доказано участие HLA-детерминант в инициации, развертывании и разрешении иммунных реакций. В тесной связи с HLA-комплексом находится ген иммунного ответа, наличие которого определяет состояние иммунной системы человека [4].

ЭП чаще других вирусных инфекций связывают с манифестацией ИЗСД. Первые сообщения о развитии сахарного диабета после перенесенной свинки появились еще в конце прошлого столетия (Stang, 1864). К настоящему времени описано около 30 случаев развития сахарного диабета после ЭП или вакцинации против ЭП. Временные связи между ЭП и ИЗСД составляли от нескольких дней до нескольких месяцев. У 50—60 % больных, перенесших ЭП, обнаруживали антитела к островковым клеткам [12]. На модели культивируемых человеческих β -клеток доказана репликация вируса ЭП с изменением биосинтеза и секреции инсулина [11]. Но все же описанные наблюдения развития ИЗСД после ЭП являются казуистическими. В эпидемиологических исследованиях полученные данные, как подтверждающие связь паротитной инфекции или вакцинации с возрастанием заболеваемости сахарным диабетом [6], так и отвергающие ее [13]. Большинство работ посвящено обследованию лиц, перенесших ЭП. В отдельных исследованиях, проведенных у больных с впервые выявленным ИЗСД, получены отрицательные или неубедительные данные [10, 15]. В собственных наблюдениях не установлено связи с паротитом ни в одном из 200 случаев манифе-

станции ИЗСД. Однако нельзя было исключить наличие латентной инфекции, а, как известно, персистирующая инфекция может провоцировать развитие аутоиммунных реакций, приводить к нарушению процессов регенерации β -клеток островкового аппарата, биосинтеза и секреции инсулина [14].

Целью настоящей работы явилось определение содержания антител к вирусу ЭП у лиц с впервые выявленным ИЗСД и сопоставление с результатами HLA-типирования.

Материалы и методы

Обследован 61 больной с впервые выявленным ИЗСД (31 женщина, 30 мужчин). Средний возраст больных 28,5 года. Диагноз ИЗСД основывался на особенностях клинического течения (острое начало, склонность к развитию кетоацидоза), низком базальном уровне инсулина и С-пептида в крови, наличии характерных антигенов гистосовместимости.

4 больных болели ЭП в детстве, 1 больная перенесла в детстве менингит. Анамнестических сведений о паротитной инфекции в последние месяцы, 3—4 года не были ни у одного больного. В качестве контрольной группы обследовано 25 больных с железистой формой ЭП с поражением поджелудочной железы (боли, метеоризм, повышенная диастазурия) и 10 здоровых лиц.

Серологическую диагностику проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации по методике Г. А. Васильевой и В. В. Зотина [3]. В качестве антигена использовали паротитный гемагглютинирующий антиген Ленинградского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Доза антигена равнялась 2 агглютинирующим единицам, положительными считали сыворотки, давшие задержку гемагглютинации в разведении 1:5. Парные сыворотки собирали с интервалом 2—3 нед. В динамике обследовано 54 больных ИЗСД.

HLA-типирование проводили стандартным двухступенчатым методом комплементзависимой цитотоксичности.

Статистическую обработку проводили общепринятыми методами.

Результаты и их обсуждение

У большинства больных ИЗСД (у 83,3 %) обнаружены низкие титры антител к вирусу ЭП (не более 1:40) без прироста в повторных исследованиях (табл. 1). В эту группу вошли все больные, перенесшие в детстве ЭП или менингит. У 4 (7,4 %) больных обнаружены стационарно

Таблица 1
Содержание антител к вирусу ЭП в сыворотках больных ИЗСД

Сыво- ротка	Число обследо- ванных	Титры антител		
		1:5—1:40	1:80	1:160—1:320
		частота, %		
I	61	91,8	6,7	1,6
II	54	83,3	13,7	3,7

Серологическая диагностика заболеваний поджелудочной железы

Диагноз	Число обследованных	$\bar{X} \log_2$		Диагностический прирост или снижение титров		Стационарно высокие титры		% серологического подтверждения
		I сыворотка	II сыворотка	абс.	%	абс.	%	
ИЗСД	54	4,7	4,8	4	7,4	4	7,4	14,8
ЭП	25	7,0	8,0	10	40,0	12	48,0	88,0
Здоровые	10	6,7						

высокие титры антител (табл. 2). У 7,4 % больных отмечалось четырехкратное нарастание (у 3 больных) или восьмикратное снижение (у 1 больной) титров антител. Клинических признаков паротитной инфекции у этих больных не отмечалось. В сравнении с группой больных ЭП и даже здоровыми лицами получены значительно более низкие титры антител к вирусу ЭП. Средняя геометрическая титров антител ($\bar{X} \log_2$) у больных ЭП 8,0, у здоровых 6,7 и у больных ИЗСД 4,8. Процент серологического подтверждения у больных ЭП 88, у больных ИЗСД лишь 14,8.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вирус ЭП значительно чаще вызывает поражение экзокринной части поджелудочной железы, чем эндокринной. В процессе динамического наблюдения за 268 больными, перенесшими ЭП, на протяжении 5 лет не установлено ни одного случая развития ИЗСД. Малое число диагностического прироста титра антител к вирусу ЭП у больных ИЗСД можно объяснить тем, что в противоположность паротитной инфекции — острому инфекционному заболеванию с высоким иммунным ответом — ИЗСД — хроническое заболевание с генетически обусловленным низким иммунным ответом к вирусам, в том числе и к вирусу ЭП. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об уменьшении количества Т-лимфоцитов, способных отвечать на антиген вируса ЭП, когда эти вирусы представлялись HLA-молекулам. На основании этого сделано предположение, что носители HLA-антигенов уязвимы к воздействиям вируса ЭП [8]. Учитывая эти данные, мы провели анализ распределения антигенов гистосовместимости у обследованных больных ИЗСД. Поскольку мы имели возможность исследовать только антигены I класса, то взяли за основу данные о наличии неравновесного скопления генов внутри HLA-системы, а именно DR3—B8 [4]. Установлено наличие антигена B8 у 23 % больных с низкими титрами антител к вирусу ЭП и лишь у 12,5 % больных со стационарно высокими титрами антител, приростом или снижением их.

Полученные результаты не позволяют с уверенностью судить о связи манифестации ИЗСД с паротитной инфекцией. Возможно, для уточнения причинной связи между этими заболеваниями нужны проспективные наблюдения с исследованием глюкозотолерантности и секреции инсулина в нагрузочных тестах, исследование иммунных феноменов, включая определение антител к островковым клеткам и иммуногенетической основы.

Выводы

1. Не получено убедительных данных о связи манифестации ИЗСД с паротитной инфекцией.
2. Вирус ЭП значительно чаще вызывает поражение экзокринной части поджелудочной железы, чем эндокринной.
3. У 83,3 % больных ИЗСД обнаруживаются низкие титры антител к вирусу ЭП без прироста в повторных исследованиях.
4. Антиген HLA-B8 встречается в 2 раза чаще у больных ИЗСД с низкими титрами антител, чем у больных со стационарно высокими титрами антител, приростом или снижением их.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Дурнева Т. С., Яздовский В. В. и др. // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 58—60.
2. Балаболкин М. И. // Сахарный диабет: (Новое в патогенезе, диагностике, лечении).— Горький, 1987.— С. 9—14.
3. Васильева Г. А., Зотин В. В. // Острые вирусные инфекции у детей.— Л., 1981.— С. 119—123.
4. Зарецкая Ю. М., Абрамов В. Ю. Новые антигены тканевой совместимости человека.— М., 1986.
5. Северина Т. И., Одинцова О. Н., Ахмедьянова Л. Г., Минина В. М. // Вопросы эндокринологии.— М., 1989.— С. 119—121.
6. Смирнов В. В., Лозовская Л. С., Мельникова Г. Ф., Мазурина Н. А. // Педиатрия.— 1983.— № 10.— С. 12—14.
7. Bertrams J. // Klin. Wschr.— 1983.— Bd 61.— S. 255—263.
8. Bruserud O., Jervell J., Thorsby E. // Diabetologia.— 1985.— Vol. 28.— P. 420—426.
9. Foulis A. K., Farquharson M. A. // Diabetes.— 1986.— Vol. 35, N 11.— P. 1215—1224.
10. Ratzlaine J., Knip M., Hyöty H. et al. // Diabetologia.— 1988.— Vol. 31, N 3.— P. 146—152.
11. Prince G. A., Jenson A. B., Billups L. C., Notkins A. L. // Nature.— 1978.— Vol. 271.— P. 158—161.
12. Ratzlaine K. P., Strese J., Rjasanowski I. et al. // Exp. clin. Endocr.— 1984.— Vol. 83, N 2.— P. 199—202.
13. Ratzlaine K. R. // Med. Interne.— 1986.— Vol. 24, N 4.— P. 245—252.
14. Rayfield E. J., Yoon J. W. // Biochemistry, Physiology and Pathology of the Islets of Langerhans.— New York, 1982.— P. 427—451.
15. West R. et al. // Diabetes.— 1981.— Vol. 30, N 7.— P. 584—589.

Поступила 05.12.91

T. I. Severina, V. Ye. Kolpakova, N. Ya. Venediktova, O. N. Ilyasova, L. G. Akhmedyanova, M. I. Balabolkin — CONTRIBUTION OF PAROTITIS VIRUS TO THE DEVELOPMENT OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Viral infection is one of the factors provoking the development of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Epidemic parotitis more frequently than other infections is connected with IDDM manifestations, but the results of examinations of convalescents after epidemic parotitis and of patients with

newly diagnosed IDDM are contradictory. Parotitis viruses are believed to injure pancreatic β -cells and trigger on the autoimmune process in carriers of certain antigens. In none of the 200 cases of IDDM manifestation a relationship with epidemic parotitis was established and none of the 268 convalescents after epidemic parotitis developed IDDM. Screening for antibodies to epidemic parotitis virus carried out in 61 patients

with newly detected IDDM revealed low antibody titers in the majority (83.3 %); HLA-B₈ antigen was detected in 23 % of these examinees. In the group of subjects with persistent high antibody titers and their diagnostic increment or reduction HLA-B₈ antigen was found in only 12.5 %. These results do not permit a conclusion on the relationship between IDDM manifestation and parotitis infection.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-021.3-092:612.017.1]-085

М. Ш. Шамхалова, И. А. Абугова, П. И. Шишко, И. И. Дедов, Л. В. Козлов, В. А. Алешкин, М. Н. Розина

ВЛИЯНИЕ АЗАТИОПРИНА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского (дир. — проф. Б. А. Шендеров), Москва

Гипотеза аутоиммунной природы разрушения β -клеток поджелудочной железы при инсулинзависимом сахарном диабете (ИЗСД) предполагает возможность проведения иммуносупрессивной терапии [7, 10]. Нельзя исключить также вероятность того, что развитие поздних осложнений, приводящих к снижению качества и продолжительности жизни больных, в определенной степени обусловлено аутоиммунными процессами. В этой связи необходимо изучение вопроса о целесообразности включения в комплексную терапию больных ИЗСД различных иммуносупрессивных препаратов.

Наш интерес к азатиоприну обусловлен его воздействием на ранних стадиях заболевания на инсулиновую секрецию, улучшение метаболического контроля, повышение секреции С-пептида, что создает предпосылки для дальнейшего клинического изучения этого препарата при ИЗСД. Привлекает внимание сообщение об успешном применении азатиоприна в комбинации с тимическим экстрактом (соответственно 2 мг/кг в сутки и 100 мг 1 раз в неделю) при лечении больных ИЗСД в течение 6—16 мес [11]. Полная ремиссия развилась у 6 из 7 больных при проведении иммунотерапии через 25 ± 9 дней после начала инсулинотерапии и только у 1 из 9 больных при начале иммунотерапии через 20 ± 13 мес после постановки диагноза. Ремиссия сопровождалась повышением секреции С-пептида в ответ на оральную нагрузку глюкозой. У 3 больных из второй группы наблюдалась частичная ремиссия с небольшим повышением содержания С-пептида в сыворотке крови. Результаты показывают, что патологический процесс разрушения β -клеток может быть остановлен применением азатиоприна, только если лечение назначено в самый ранний период после начала заболевания.

При лечении азатиоприном детей с впервые выявленным ИЗСД [8] уровень С-пептида в плазме натощак был существенно выше через 3 и 6 мес, а частичная ремиссия наблюдалась более длительный период по сравнению с контрольной группой, получавшей плацебо.

Иммуносупрессивная терапия азатиоприном в комбинации с преднизолоном в течение 1 года дала хорошие результаты метаболического контроля

(снижение уровня гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} , повышение содержания стимулированного С-пептида, снижение дозы инсулина) у 50 % получавших эту терапию по сравнению с 15 % в контрольной группе. Иммуносупрессивный эффект зависел от исходного метаболического статуса (при лучших начальных показателях эффект выше) [13]. Кроме того, азатиоприн в представленных исследованиях не вызвал существенное изменение гематологических и биохимических показателей.

Мы изучали влияние терапии азатиоприном больных с впервые выявленным ИЗСД на показатели клеточного и гуморального иммунитета, состояние углеводного обмена, секрецию С-пептида, частоту клинической ремиссии. Кроме того, ставилась задача проследить возможную связь ремиссии с полом, возрастом, длительностью диабета, исходным метаболическим и иммунным статусом.

Материалы и методы

У 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 16 до 32 лет с клиническим диагнозом впервые выявленного ИЗСД была проведена терапия азатиоприном через $15,6 \pm 4,2$ нед после установления диагноза и $18,2 \pm 4,9$ нед после начала классических симптомов. Исключающими фак-

Таблица 1

Показатели гематологического и биохимического контроля на фоне терапии азатиоприном у больных ИЗСД ($M \pm m$)

Показатель	Срок после начала лечения азатиоприном		
	0—3 мес	3 мес	6 мес
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$6,4 \pm 1,1$	$6,51 \pm 0,74$	$6,38 \pm 0,83$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$230,8 \pm 12,7$	$253 \pm 18,4$	$250 \pm 17,0$
Гемоглобин, г/л	$162,0 \pm 5,6$	$159,5 \pm 6,00$	$160,0 \pm 5,9$
Креатинин, мкмоль/л	$73,1 \pm 4,5$	$74,1 \pm 4,27$	$74,0 \pm 3,9$
Билирубин (общий), ммоль/л	$14,5 \pm 1,03$	$17,8 \pm 0,85$	$17,9 \pm 0,93$
Аспартатамино-трансфераза, МЕ	$15,3 \pm 0,95$	$16,8 \pm 1,16$	$17,0 \pm 1,02$
Аланинамино-трансфераза, МЕ	$15,6 \pm 1,80$	$17,0 \pm 2,38$	$17,2 \pm 1,3$

торами для проведения этой терапии были заболевания печени, почек, наличие инфекции, неудовлетворительные показатели картины периферической крови, выраженное снижение функциональной активности компонентов комплемента, снижение общего числа Т- и В-лимфоцитов и любые другие условия, при которых это могло бы нанести какой-либо вред (беременность, отсутствие возможности контроля и т. д.). Контрольную группу составили 18 больных, сходных по возрасту, полу, длительности заболевания. Все пациенты получали инсулинотерапию в среднесуточной дозе $0,47 \pm 0,05$ и $0,53 \pm 0,14$ ЕД/кг в сутки (соответственно обследуемая и контрольная группы). После предварительного обследования, включавшего оценку показателей углеводного обмена, С-пептида, антител к инсулину, системы комплемента, параметров клеточного иммунитета, назначался азатиоприн в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 6 мес. В 3-месячные интервалы секретиция инсулина контролировалась по уровню С-пептида. Содержание С-пептида определяли радиоиммунологическим методом с использованием стандартного тест-набора фирмы «Ново» (Дания). Гемолитическую активность компонентов классического пути C1, C1q, C2, C3, C4, C5 и CН50 в сыворотке крови измеряли по стандартной методике [3] с использованием микропанелей для титрования и реагентов для определения индивидуальных компонентов комплемента по их гемолитической активности производства «Реаком» Кировского НИИ гематологии и переливания крови. Определяемый титр (Т) каждого компонента комплемента численно соответствует номеру лунки половинного лизиса сенсибилизированных эритроцитов барана и соотносится с разбавлением сыворотки и с числом эффективных молекул на 1 мл исходной сыворотки соответственно как $1:2^{T+1}$ и $3:10^{T+2}$. Дробные значения титров получались при определении средних арифметических значений. Активность С1-ингибитора определяли методом иммуоферментного анализа, основанного на способности С1-ингибитора специфически взаимодействовать с C1s-субкомпонентом С1-компонента системы комплемента. Уровень С1-ингибитора определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифической антисыворотки к С1-ингибитору, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом иммуоферментного C1q-связывающего анализа, основанного на способности C1q-субкомпонента С1-компонента комплемента неспецифически связывать ЦИК, содержащиеся в сыворотке крови. Антитела к инсулину выявляли иммуоферментным методом. Субпопуляции лимфоцитов (LT1, LT4, LT8, DR, CD21) определяли методом проточной цитометрии (FCM), в основе которого лежит выявление на поверхности иммунокомпетентных клеток специфических рецепторов (классов дифференцировки) с помощью моноклональных антител, меченных флюорохромом, FCM-анализ проводили на проточном цитометре EPICS-C (фирма «Coulter» Франция).

Результаты и их обсуждение

Лечение азатиоприном проводили наряду с инсулинотерапией 20 больным с впервые выявленным ИЗСД. Контрольная группа состояла из 18 больных с тем же диагнозом, получавших лишь терапию инсулином.

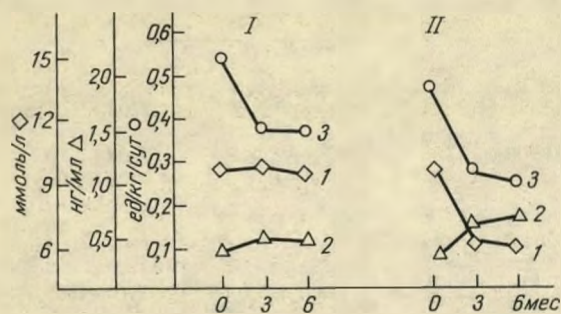


Рис. 1. Среднесуточная гликемия (1), уровень С-пептида (2) и потребность в инсулине (3) на фоне комбинации иммуносупрессивной терапии и лечения инсулином и монотерапии инсулином у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Здесь и на рис. 2: I — контроль, II — лечение азатиоприном.

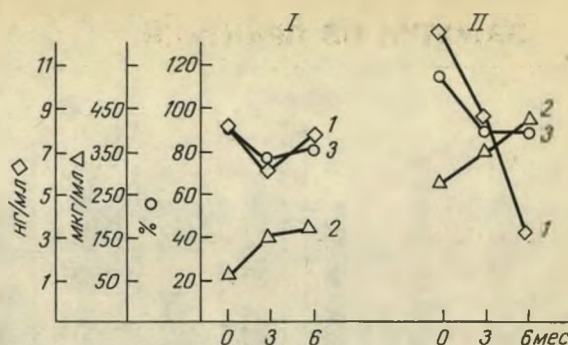


Рис. 2. Титр антител к инсулину (1), уровень ЦИК (2), активность С1-ингибитора (3) на фоне комбинации иммуносупрессивной терапии и лечения инсулином и монотерапии инсулином у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Никаких существенных различий до лечения между пациентами двух групп не было. Введение азатиоприна в экспериментальной группе прерывалось эпизодически при инфекции, которая не была более частой, чем в группе контроля. У всех обследуемых пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата. Гематологический контроль проводился не реже 1 раза в 10 дней; он выявил лишь однократно снижение количества лейкоцитов до $3,0 \cdot 10^9$ /л у 2 пациентов, нивелированное уменьшение дозы азатиоприна. Наблюдения относительно других потенциально неблагоприятных действий азатиоприна показаны в табл. 1.

При проведении терапии азатиоприном среднесуточная гликемия через 3 мес достоверно ($p < 0,05$) снижалась и продолжала снижаться к 6 мес. В контрольной группе за этот период изменения среднесуточной гликемии не происходило (рис. 1). В экспериментальной группе несколько больше снижалась потребность в инсулине к 3—6 мес по сравнению с контрольной группой.

Клиническое определение ремиссии предусматривало проведение контроля гликемии только на фоне диетотерапии или при назначении минимальных доз инсулина (0,1—0,2 ЕД/кг в сутки). Через 3 мес частота клинической ремиссии в экспериментальной (лечение азатиоприном) группе статистически не отличалась от таковой в контрольной группе ($p < 0,2$) и сохранялась на том же уровне и через 6 мес. В контрольной группе этот показатель снизился с 33 до 25 % и стал достоверно ниже, чем в экспериментальной группе, через 6 мес. Различия в содержании С-пептида (3 мес $p < 0,01$, 6 мес $p < 0,01$), потребности в инсулине в обеих группах в эти же сроки были достоверными и соответствовали критериям ремиссии (6 мес $p < 0,01$).

Таким образом, спонтанная ремиссия у больных, получавших монотерапию инсулином, имела кратковременный характер и не сопровождалась стимуляцией секреции С-пептида, тогда как у пациентов, получавших, кроме инсулина, иммуносупрессивную терапию азатиоприном, она была более продолжительной и стабильной.

До начала лечения антитела к инсулину присутствовали со сходной частотой во всех группах обследуемых. У больных, получавших преимущественно полусинтетические человеческие инсулины, обнаружено снижение в сыворотке титра

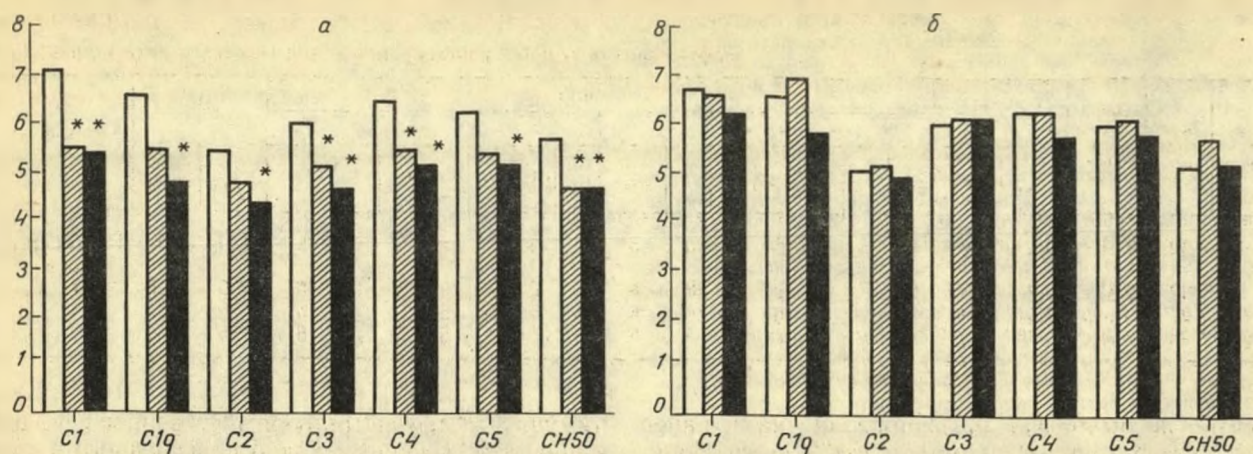


Рис. 3. Изменение средних значений активности компонентов комплемента на фоне комбинации иммуносупрессивной терапии и лечения инсулином (а) и монотерапии инсулином (б) у больных с впервые выявленным ИЗСД.

Светлые столбики — до лечения, заштрихованные — через 3 мес лечения, темные — через 6 мес лечения. Звездочка — $p < 0,05$.

антител к инсулину. В экспериментальной группе это снижение носило четкий и направленный во времени характер. В контрольной же группе намечившееся снижение титра антител через 3 мес сменилось его повышением, хотя он и не превысил исходные значения. К сожалению, действие азатиоприна на образование антител к инсулину не могло быть изучено у больных, не получавших инъекций инсулина до момента госпитализации. Однако не следует думать, что снижение титра антител к инсулину в экспериментальной группе происходит более выражено из-за снижения суточной дозы инсулина по следующим соображениям: 1) разница в продукции антител к инсулину была уже установлена в 3 мес, хотя больные, которым назначали азатиоприн, получали довольно большие дозы инсулина; 2) 3 пациента из экспериментальной группы получали инсулин в дозе более 0,5 ЕД/кг массы тела в сутки в течение всего периода лечения; средний уровень антител к инсулину у них составлял только $9,00 \pm 0,39$ нг/мл в 3 мес и $5,00 \pm 0,39$ нг/мл в 6 мес (рис. 2).

В ходе исследования выявлено, что азатиоприн подавляет продукцию инсулиновых антител, выяв-

ляемых до терапии и возникающих в ответ на инсулинотерапию. Блокада продукции антител к инсулину не была неожиданной, так как известно, что азатиоприн тормозит продукцию антител вследствие нарушения передачи информации иммунокомпетентным клеткам путем образования антисмысловой мРНК [5].

Система комплемента чувствительнейшим образом реагирует на введение иммуносупрессоров, что позволяет осуществлять строго дозированное индивидуальное назначение препаратов. Следует подчеркнуть, что отсутствие выраженного дефицита компонентов комплемента и снижение общей активности было принято в качестве необходимого критерия для проведения терапии азатиоприном. Пациенты контрольной группы имели близкие с пациентами экспериментальной группы значения активности компонентов комплемента. В экспериментальной группе к снижению активности C1, C3, CH50 через 3 мес присоединилось снижение активности и остальных компонентов через 6 мес наблюдения (рис. 3). В контрольной группе никаких достоверных различий ни по одному из компонентов комплемента в эти сроки от-

Таблица 2

Влияние иммуносупрессивной терапии азатиоприном в дозе 2 мг/кг в сутки на показатели клеточного иммунитета у больных с впервые выявленным ИЗСД ($M \pm m$)

Показатель клеточного иммунитета	До лечения	Срок после начала лечения азатиоприном				
		2 мес	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес
LT1:						
%	$74,58 \pm 1,83$	$71,08 \pm 2,04$	$68,83 \pm 1,85$	$68,50 \pm 1,76$	$67,58 \pm 1,66$	$65,83 \pm 1,40$
$\times 10^9/\text{л}$	$2,8875 \pm 0,1605^*$	$2,6750 \pm 0,1458^*$	$2,4375 \pm 0,1296^{**}$	$2,1458 \pm 0,1083^{**}$	$1,9500 \pm 0,0657^{**}$	$1,7708 \pm 0,0415$
LT4:						
%	$47,00 \pm 2,80$	$40,83 \pm 2,71$	$39,17 \pm 2,67$	$38,00 \pm 2,74$	$35,58 \pm 2,68$	$36,00 \pm 2,75$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$1,9408 \pm 0,1347^{**}$	$1,7608 \pm 0,1302^{**}$	$1,6008 \pm 0,1164^{**}$	$1,3683 \pm 0,1100^{**}$	$1,2308 \pm 0,0770^{**}$	$1,0608 \pm 0,0634$
LT8:						
%	$27,58 \pm 1,03$	$29,58 \pm 0,90$	$28,91 \pm 0,81$	$28,33 \pm 0,92$	$28,66 \pm 1,19$	$29,17 \pm 0,83$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,7025 \pm 0,0338$	$0,9508 \pm 0,0490$	$0,9125 \pm 0,0452$	$0,8500 \pm 0,0469$	$0,7675 \pm 0,0356$	$0,7108 \pm 0,0356$
DR:						
%	$12,58 \pm 1,31$	$10,41 \pm 0,72$	$9,41 \pm 0,65$	$8,33 \pm 0,51$	$8,25 \pm 0,60$	$7,76 \pm 0,58$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,4583 \pm 0,0312^*$	$0,4333 \pm 0,0278^*$	$0,4042 \pm 0,0261^{**}$	$0,3833 \pm 0,0252^{**}$	$0,3492 \pm 0,0252^{**}$	$0,3293 \pm 0,0264$
CD21:						
%	$15,92 \pm 1,37$	$13,58 \pm 0,75$	$12,75 \pm 0,92$	$12,00 \pm 0,86$	$11,08 \pm 0,80$	$10,50 \pm 0,69$
$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,5750 \pm 0,0273^*$	$0,5433 \pm 0,0205^*$	$0,4983 \pm 0,0205^*$	$0,4633 \pm 0,0204^{**}$	$0,4475 \pm 0,0172^{**}$	$0,4392 \pm 0,0149$

Примечание. Звездочками отмечена достоверность в сравнении с показателями до лечения: одна — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$.

Эффективность терапии азатиоприном у лиц мужского пола старше 25 лет

№ боль- ного	Воз- раст, годы	Дли- тель- ность заболе- вания	С-пептид, нг/мл		Комплемент														ЦИК, мкг/мл		Длительность ремиссии	
					до лечения							после лечения										
			до ле- чения	после лече- ния	C1	C1q	C2	C3	C4	C5	CH50	C1	C1q	C2	C3	C4	C5	CH50	до ле- чения	после лече- ния		
1	32	3 мес	0,4	1,2	8	6	7	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	130	1000	По настоящее время	
2	32	2 мес	0,2	0,89	10	9	8	8	8	8	8	6	6	5	5	5	5	5	200	1500	То же	
3	27	3 нед	0,3	0,83	9	6	5	6	7	7	6	5	5	5	5	5	5	5	25	100	» »	
4	28	1 мес	0,28	1,59	8	6	5	5	5	5	6	6	5	4	5	5	5	5	175	400	» »	

мечено не было. Как было показано нами ранее [4], высокий уровень комплемента в крови больных ИЗСД является фактором риска развития ангиопатии.

Характерно, что подавление продукции и активности С1-ингибитора на фоне иммуносупрессивной терапии не зафиксировано, хотя особенности метаболических процессов при ИЗСД способствуют инактивации некоторых протеинов, в том числе и С1-ингибитора [1]. Это существенно влияет на состояние системы комплемента и свертывающей системы крови, фибринолиза и кининогенеза и является одним из звеньев в патогенезе диабетической микроангиопатии ввиду того, что сосудистые поражения в значительной степени обусловлены нарушением в кининогеназной системе, активность которой также регулируется преимущественно С1-ингибитором (см. рис. 2).

При изучении динамики содержания ЦИК было обнаружено его нарастание в ходе лечения в обеих группах, в особенности у больных, получавших иммуносупрессивную терапию (см. рис. 2). Любая иммуносупрессия, неантигенспецифическая или антигенспецифическая, уменьшает продукцию антител и ведет к формированию малых иммунных комплексов при избытке антигена. Патологический потенциал таких иммунных комплексов мал по сравнению с таковым иммунных комплексов среднего и большого размеров [12]. Ряд авторов [6, 9] считают лечение, имеющее целью образование малых иммунных комплексов с избытком антигена, причиной регрессии болезней иммунных комплексов.

Определенное значение имеет аффинность: с высокоаффинными антителами формируются большие комплексы. Более мелкие комплексы образуются с антителами меньшей аффинности [2].

Под влиянием иммуносупрессивной терапии возможен сдвиг в биосинтезе антител в сторону выработки антител с низкой аффинностью, формирование незавершенных иммунных комплексов, элиминируемых иммунокомпетентными клетками. В этой связи следует упомянуть незначительное прямое воздействие азатиоприна на макрофаги, моноциты, гранулоцитопоз, что не влияет на элиминацию ЦИК этими клетками [5]. С учетом этого представляется не случайным нарастание уровня ЦИК на фоне иммуносупрессивной терапии через 3 и 6 мес у больных с впервые выявленным ИЗСД. Это может быть обусловлено увеличением продолжительности периода циркуляции образующихся малых комплексов с избытком антигена.

Результаты исследования влияния иммуносупрессивной терапии на показатели клеточного

иммунитета демонстрируют достоверное снижение в процессе лечения исходно повышенного в сравнении с нормой общего числа Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, а также DR-несущих клеток (табл. 2).

При изучении эффективности лечения азатиоприном в зависимости от пола и возраста пациентов выявлена группа больных мужского пола в возрасте старше 25 лет, у которых на фоне минимальной суточной дозы инсулина (не более 12 ЕД) отмечались нормальные метаболические показатели в течение всего периода наблюдения. Обнаружены значительная стимуляция секреции С-пептида на фоне приема азатиоприна и более низкие исходные значения показателя у этих пациентов. Следует отметить, что активность компонентов комплемента классического пути и СН50 у них была существенно выше даже в сравнении с остальными пациентами экспериментальной группы. Можно предполагать, что быстрая нормализация исходно повышенного уровня компонентов комплемента на фоне иммуносупрессивной терапии сыграла определенную роль в коррекции иммунопатологических нарушений. У этих же больных наблюдалась наиболее выраженная динамика уровня ЦИК (табл. 3). Ремиссия сохранялась и после отмены препарата.

По всей видимости, лица мужского пола с дебютом ИЗСД в возрасте старше 25 лет являются наиболее восприимчивыми к иммуносупрессивной терапии азатиоприном.

Выводы

1. Иммуносупрессивная терапия азатиоприном пролонгирует ремиссию и стимулирует остаточную функцию β-клеток, подавляет продукцию инсулиновых антител, снижает активность компонентов комплемента и СН50, снижает исходно повышенные показатели клеточного иммунитета (общее число Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, а также DR-несущих клеток) при впервые выявленном ИЗСД.

2. При отборе больных для проведения иммуносупрессивной терапии целесообразно предварительное исследование ряда иммунологических показателей: статуса комплемента, общего числа Т- и В-лимфоцитов, индекса иммунорегуляции Т-хелперы-индукторы/Т-супрессоры-цитотоксические, DR-несущих клеток. Противопоказанием к иммуносупрессии является снижение их уровня.

3. Лица мужского пола с дебютом ИЗСД в возрасте старше 25 лет наиболее восприимчивы к иммуносупрессивной терапии азатиоприном.

1. Александровский Я. А. // *Вопр. мед. химии.*— 1988.— № 3.— С. 7—15.
2. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера: Пер. с нем.— М., 1990.
3. Козлов Л. В., Вавилова Л. М., Голосова Т. В. // *Иммунология.*— 1985.— № 3.— С. 66—68.
4. Козлов Л. В., Агеев В. П., Сизой М. Н. и др. // *Клин. мед.*— 1991.— № 3.— С. 194—197.
5. Немуис Д. Иммуносупрессивная химиотерапия: Пер. с нем.— М., 1984.
6. Butler W. T., Rosen R. D. // *J. clin. Invest.*— 1973.— Vol. 52, N 10.— P. 2629.
7. Cyclosporin in Autoimmune Diseases / Ed. R. Schindler.— Berlin, 1985.
8. Cook J. J., Hudson J., Harrison L. C. et al. // *Diabetes.*— 1989.— Vol. 38, N 6.— P. 779—783.
9. Hurd E. R., Ziff M. // *Clin. exp. Immunol.*— 1977.— Vol. 29, N 1.— P. 132.
10. Immunology in Diabetes / Eds D. Andreani et al.— London, 1984.
11. Moncada E., Subira M. L., Cano I., Ibarrola A. S. // *Diabetologia.*— 1986.— Vol. 29, N 8.— P. 572A—573A.
12. Sedlacek H. H., Bengelsdorf H. J., Seiler F. R. // *Behring Ints. Mitt.*— 1979.— Bd 64.— S. 78—95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:616.36-003.826-085

Л. И. Геллер, Л. Н. Гладких, М. В. Грязнова

ЛЕЧЕНИЕ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. Л. И. Геллер) Хабаровского медицинского института

Жировой гепатоз при сахарном диабете оказывает влияние на клиническое течение заболевания, приводит к различным нарушениям функции печени, в том числе поглотительной и анти-токсической [5, 6]. Адекватную и эффективную терапию жирового гепатоза можно рассматривать как одну из задач комплексного лечения больных сахарным диабетом. В этой связи могут быть полезными результаты наших исследований, обобщаемые в настоящей статье.

Материалы и методы

Обследованы 109 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (II тип) в возрасте 26—55 лет с длительностью заболевания более 3 лет в стадии компенсации. Не включались в число обследуемых лица, перенесшие острый вирусный гепатит, и злоупотреблявшие алкоголем. Помимо увеличения печени и нарушений интегральных показателей поглотительной и антитоксической функций гепатоцитов, в распознавании жирового гепатоза ориентировались на данные ультразвуковых исследований печени, которые по материалам биопсийно-сонографических сопоставлений тесно коррелируют со степенью жирового гепатоза [2, 13, 16]. Это относится не только к критериям неровностей контуров печени, гомогенному усилению эхо-сигналов от ее паренхимы, но и к величинам пиков амплитудной ультразвуковой гистотопографии печени [1, 15]. О поглотительной способности гепатоцитов судили по уверидиновой пробе. Краситель вводили из расчета 0,5 мг на 1 кг массы тела, спектрофотометрически определяли концентрацию уверидина в крови, взятой из локтевой вены другой руки через 3 и 7 мин, вычисляли полупериод поглощения красителя гепатоцитами [3]. Оптимально адекватным в изучении окислительно-антиоксической функции гепатоцитов сейчас признается тест с антипирином [5, 9, 14]. Мы использовали вариант с пероральным приемом 10 мг/кг антипирина, анализом его концентрации в крови спектрофотометрическим методом через 4 и 24 ч и расчетом клиренса антипирина [14].

С лечебной целью использовали 2 препарата из растения *Silybium marianum*, применяемые в клинической практике с гепатопротекторной целью — карсил и силибор. Первый из них

13. Silverstein J., Maclaren N., Reley W. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1988.— Vol. 319, N 10.— P. 599—604.

Поступила 01.02.93

M. Sh. Shamkhalova, I. A. Abugova, P. I. Shishko, I. I. Dedov, L. V. Kozlov, V. A. Alyoshkin, M. N. Rozina — AZATHIOPRIN EFFECT ON IMMUNOLOGIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH NEWLY DETECTED INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Azathioprin immunosuppressive therapy prolongs remissions and stimulates residual β -cell function, suppresses insulin antibody production, reduces the activity of the complement and CH50 components, reduces initially increased cellular immunity parameters (total T and B cell counts, T helper to T inducer ratio, and the count of DR carrier cells) in patients with newly detected insulin-dependent diabetes mellitus; this makes this drug effective at the first stages of the disease. When selecting patients for immunosuppressive therapy the following immunity parameters should be examined: complement status, total counts of T and B lymphocytes, T-helper-inducer/T-suppressor-cytotoxic immunoregulation index, DR carrier cell counts. Reduced levels thereof are a contraindication against immunosuppressant therapy. Male patients with insulin-dependent diabetes mellitus debut at the age of over 25 are particularly susceptible to immunosuppressive therapy with azathioprin.

содержит в 1 драже 35 мг очищенного силимарина и по составу аналогичен легалону. Силибор содержит сумму разных флавоноидов из *Silybium marianum*. Литература о клиническом применении обоих гепатопротекторов из этого растения и экспериментальном обосновании такого применения обширна. Обследованные нами больные сахарным диабетом получали по 2 драже карсила 3 раза в день либо по 2 таблетки силибора 3 раза в день — обычно рекомендуемые дозы препаратов [10]. Кроме того, мы изучили по тем же критериям состояния печени у больных диабетом действие препарата Лив-52, изготовляемого из соков и отваров ряда растений (Индия) и применяемого в клинической практике в качестве гепатопротектора. Назначали больным по 2 таблетки 3 раза в день [10].

Еще одна серия была нами проведена с использованием в целях гепатопротекции индуктотермии на область селезенки. Предпосылками были многочисленные сведения о физиологических гепатолиенальных корреляциях и гуморальных влияниях селезенки на процессы метаболизма в печени [4, 7], положительные результаты применения диатермии селезенки при токсических поражениях печени [4]. Индуктотермией на область селезенки проводили ежедневно в течение 5 дней по 20 мин аппаратом ИКВ-4 с дозировкой по третьей ступени (слаботепловая доза). Кроме испытывавшихся воздействий (лекарственных или индуктотермии селезенки), больные получали ту же поддерживающую дозу перорального антидиабетического препарата, что и до начала изучавшегося гепатопротекторного курса. Каких-либо побочных негативных реакций на прием лекарственных средств или индуктотермию селезенки у больных не было. Помимо 18 здоровых лиц, у которых определяли те же показатели, что у больных, еще одну контрольную группу в наших исследованиях составили 12 больных сахарным диабетом, не получавших, кроме поддерживающей терапии одним из пероральных антидиабетических препаратов, никакого иного лечения в течение 10 дней (между исходным и повторным анализом изучавшихся показателей состояния печени).

Результаты и их обсуждение

Из таблицы видно, что 10-дневный курс приема карсила или силибора закономерно улучшал у больных сахарным диабетом исходно нарушенные

Результаты изучения влияния некоторых лекарственных гепатопротекторов и индуктотермии селезенки на поглотительную и окислительно-антиоксидационную функции гепатоцитов у больных сахарным диабетом ($M \pm m$)

Группа и условия	$T_{1/2}$ уевиридина, мин	Клиренс антипирина, мл/мин
Здоровые ($n=18$)	$3,2 \pm 0,3$	$36,8 \pm 1,4$
Больные диабетом, не получавшие дополнительных гепатопротекторных воздействий ($n=12$):		
исходные величины	$5,3 \pm 0,5$	$23,9 \pm 1,8$
через 10—12 дней	$5,4 \pm 0,5$	$24,1 \pm 1,7$
p	$>0,1$	$>0,1$
Больные диабетом, получавшие 10 дней карсил ($n=9$):		
исходные величины	$5,8 \pm 0,4$	$23,7 \pm 1,6$
через 1—3 дня после завершения лечебного курса	$4,4 \pm 0,4$	$28,3 \pm 1,4$
p	$<0,01$	$<0,001$
Больные диабетом, получавшие 10 дней силибор ($n=22$):		
исходные величины	$5,6 \pm 0,3$	$23,1 \pm 1,4$
через 1—3 дня после завершения лечебного курса	$4,4 \pm 0,3$	$28,8 \pm 1,5$
p	$<0,001$	$<0,001$
Больные диабетом, получавшие 10 дней Лив-52 ($n=17$):		
исходные величины	$5,5 \pm 0,4$	$24,0 \pm 1,6$
через 1—3 дня после завершения лечебного курса	$5,1 \pm 0,5$	$26,2 \pm 1,5$
p	$>0,1$	$>0,1$
Больные диабетом, получавшие 5 дней индуктотермию селезенки ($n=39$):		
исходные величины	$5,8 \pm 0,3$	$23,2 \pm 1,1$
через 1—3 дня после завершения лечебного курса	$4,1 \pm 0,3$	$28,1 \pm 1,2$
p	$<0,01$	$<0,01$

величины поглотительной и антиоксидационной функций гепатоцитов. Степень гепатопротекторного действия обоих препаратов из *Sylibium marianum* — зарубежного карсила и отечественного силибора — оказалась близкой. В одной из работ [12], силибор не влиял на активность микросомальных монооксидаз печени, но в наших наблюдениях отражающие эту активность результаты антипириновой пробы указывали на положительное действие силибора. Мы имеем основания считать оправданными выводы тех работ, в которых эффективность силибора и силимарина (легалона, карсила) оказалась одинаковой [8, 11]. Что касается препарата Лив-52, то мы по критериям проб с уевиридином и антипирином не обнаружили статистически существенного влияния его на поглотительную и окислительно-антиоксидационную функции печени у больных сахарным диабетом.

В ходе исследования наблюдались положительные действия на изучавшиеся параметры функционального состояния печени у больных диабетом 5-дневного курса индуктотермии селезенки. Технически простой, не дающий побочных реакций и доступный в любом лечебном учреждении, этот способ гепатопротекции при жировом гепатозе у больных диабетом также заслуживает положительной оценки. Это подтверждается результатами наших динамических исследований, проведенных у 11 из общего числа получавших индуктотермию селезенки больных диабетом. Через 2 нед после завершения 5-дневного курса индуктотермии селезенки величины $T_{1/2}$ уевиридина составили $4,3 \pm 0,4$ мин, клиренса антипирина $30,1 \pm$

$\pm 1,6$ мл/мин. Сравнивая с приведенными в таблице данными, можно отметить отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,1$) с величинами этих показателей непосредственно после завершения курса индуктотермии селезенки. Следовательно, благоприятное действие 5-дневного курса этого воздействия сохраняется не менее 2 нед после окончания его.

Мы попытались уточнить, в какой мере показатели пика амплитудной ультразвуковой гистограммы печени отражают не только различия состояния печени у больных сахарным диабетом и здоровых, но и воздействие некоторых гепатопротекторных факторов. Оказалось, что при использовании карсила или силибора в течение 10 дней, либо индуктотермии селезенки в течение 5 дней улучшение функциональных показателей гепатоцитов сопровождается закономерными изменениями пика ультразвуковой амплитудной гистограммы печени. У здоровых лиц этот показатель составлял $27,8 \pm 0,8$ ед., в контрольной группе у больных диабетом (не получавших гепатопротекторных воздействий) исходно $17,5 \pm 1,5$, через 10 дней $17,9 \pm 1,2$ ед. ($p > 0,1$), у получавших карсил в эти сроки $17,6 \pm 1,4$ и $22,1 \pm 1,3$ ед. ($p < 0,01$), у леченных силибором $18,0 \pm 1,4$ и $23,1 \pm 1,2$ ед. ($p < 0,05$), у получавших индуктотермию селезенки исходно $17,6 \pm 1,3$ ед., после завершения курса $22,9 \pm 1,4$ ед. ($p < 0,01$). Следовательно, динамика пика ультразвуковой амплитудной гистограммы печени может быть полезным ориентиром и при испытании гепатопротекторных воздействий у больных диабетом с жировым гепатозом.

Выводы

1. У больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с гепатозом 10-дневный курс терапии карсилом (силимарином, легалоном) либо силибором улучшал показатели поглотительной (по уевиридиновой пробе) и окислительно-антиоксидационной (по пробе с антипирином) функций гепатоцитов. Препарат Лив-52 при аналогичном 10-дневном курсе не влиял на изученные показатели состояния печени.

2. Индуктотермия на область селезенки (по одному 20-минутному сеансу в течение 5 дней) также улучшала поглотительную и антиоксидационную функции печени у больных диабетом. Положительный эффект индуктотермии селезенки сохранялся не менее 2 нед после завершения курса индуктотерапии.

3. Показатели пика ультразвуковой амплитудной гистограммы печени отражают динамику состояния печени при лечении карсилом, силибором и проведении индуктотермии селезенки.

ЛИТЕРАТУРА

- Архипов С. Н., Гасилин В. С. // Клин. мед.— 1988.— № 1.— С. 39—42.
- Богер М. М., Мордвов С. А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии.— Новосибирск, 1988.
- Боголюбов В. М., Фомичев В. И. // Тер. арх.— 1976.— № 3.— С. 60—62.
- Геллер Л. И. Физиология и патология селезенки.— М., 1964.
- Геллер Л. И., Грязнова М. В., Булгакова О. С. // Тер. арх.— 1982.— № 2.— С. 67—69.

6. Геллер Л. И., Грязнова М. В., Петренко В. Ф. // Там же. — 1983. — № 12. — С. 81—84.
7. Гольбер Л. М. Очерки физиологии и патофизиологии гепатолиенальной системы. — М., 1977.
8. Долговоз С. М., Порохоня Л. А., Рогожин Б. А. и др. // Фармация. — 1988. — № 5. — С. 57—59.
9. Логинов А. С., Бендиков Э. А., Отунбаева Д. И. и др. // Тер. арх. — 1982. — № 12. — С. 31—34.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — 9-е изд. — М., 1984. — Ч. 1.
11. Скакун Н. П., Мосейчук И. П., Степанова Н. Ю. // Фармация. — 1988. — № 6. — С. 13—17.
12. Хакимов Э. З., Иноятова Ф. Х., Карбанович А. К. и др. // Фотохимическое и фармакологическое изучение лекарственных растений. — Ташкент, 1989. — С. 107—111.
13. Cosgrove D., McCready V. Ultrasound Imaging Liver, Spleen, Pancreas. — New York, 1982.
14. Dossing M., Poulsem H., Andreassen P. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1982. — Vol. 32. — P. 392—396.
15. Medhat A., Iber F., Dunne M. // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 157—162.

16. Taylor K., Rosenfield A. // Clin. Gastroent. — 1982. — Vol. 7. — P. 488—516.

Поступила 13.11.91

L. I. Geller, L. N. Gladkikh, M. V. Gryaznova — THERAPY OF DIABETICS WITH FATTY HEPATOSIS

A ten-day course of karsil (silimarin, legalon) or silibor therapy improved the absorption (as indicated by uveiridin test) and oxidative-antitoxic (as shown by antipyrin test) hepatocyte functions in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with hepatosis. A similar ten-day course of Liv-52 did not change the studied liver parameters. Inductothermal exposure of the splenic area (a 20 min session daily for 5 days) improved the absorption and antitoxic functions of the liver in diabetics. A positive effect of splenic inductothermia persisted for at least two weeks. The peak values of ultrasonic amplitude histogram of the liver reflect the time course of liver status in the course of karsil and silibor therapy and splenic inductothermal exposure.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-053.2-073.432.19

Э. П. Касаткина, Д. Е. Шилин, А. Н. Матковская, М. И. Пыков

УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДА ПАЛЬПАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ЕЕ РАЗМЕРОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и лучевой диагностики детского возраста (зав. — проф. М. А. Филиппкин) Центрального института усовершенствования врачей, Москва

В любом возрасте увеличение щитовидной железы (ЩЖ) — тиромегалия — является чаще всего признаком ее заболевания. Все большее распространение для выявления этой патологии получает метод ультрасонографической волюмометрии (УСВМ), предложенный в 1981 г. Дж. Брунном и соавт. [8]. УСВМ на сегодняшний день служит самым объективным, достоверным и безопасным способом эндокринологической диагностики гипертрофии ЩЖ [7—10]. В нашей стране целесообразность применения метода также признается, что отмечено в 1991 г. в официальных рекомендациях Международного симпозиума «Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода (с учетом специфических для СССР проблем)» [3].

Вместе с тем самым распространенным в настоящее время методом — ввиду его простоты — остается пальпаторно-визуальное определение размеров ЩЖ [5]. Однако, по заключению экспертов ВОЗ [9], пальпации присущи серьезные недостатки, связанные как с анатомическими особенностями строения, размеров, положения и синтопии органа, так и с опытом врача. Кроме того, результаты косвенной оценки доступных ощупыванию участков ЩЖ экстраполируются на размеры всего органа, хотя параллелизм между этими показателями весьма условен, особенно у детей [1, 7]. И, наконец, окончательная интерпретация пальпаторных данных («норма» или «гипертрофия») не адаптирована для педиатрической практики. Тем не менее достоверная информация об истинных размерах ЩЖ носит принципиальный характер, особенно в случае диффузного ее увеличения. С тем, насколько адекватны сведения о величине органа, тесно связаны кардинальные вопросы диагноза, тактики ведения и, безусловно, динамического

контроля за эффективностью лечения. Поэтому целью нашего исследования стала ультразвуковая (УЗ) оценка достоверности результатов пальпации ЩЖ у детей в поиске возможностей повышения ее диагностической ценности.

Материалы и методы

Коллективом эндокринологов и специалиста по УЗ-диагностике обследовано 118 детей в регионе умеренной зобной эндемии из-за дефицита йода и загрязнения малыми дозами радиации. Среди обследованных $\frac{1}{3}$ составили дети «нейтрального периода» ($5,44 \pm 0,04$ года, $n=37$) и $\frac{2}{3}$ — подростки пубертатного возраста ($14,54 \pm 0,04$ года; $n=81$). Никто из них в течение жизни препараты йода и тиреоидные гормоны не получал. Обследование проводилось в два этапа слепым методом, когда клиницисты и специалист по УЗИ не информировали друг друга о собственных результатах определения размеров ЩЖ. Пальпаторная оценка осуществлялась в соответствии с отечественной классификацией [5]. Один врач пальпировал двоекратно одной рукой (I способ; $n=68$), другой — большими пальцами обеих рук (II способ; $n=50$).

Таблица 1

Параметры диагностической ценности метода пальпации ЩЖ (в %) при традиционной интерпретации ее результатов у детей

Параметр	Результат	p
Чувствительность	$68,42 \pm 6,16$	<0,001
«Нечувствительность» (100 % — чувствительность)	$31,58 \pm 6,16$	
Специфичность	$36,07 \pm 6,15$	<0,001
«Неспецифичность» (100 % — специфичность)	$63,93 \pm 6,15$	
Точность	$51,69 \pm 4,60$	>0,05
«Ошибочность» (100 % — точность)	$48,31 \pm 4,60$	

Показатели объема ЩЖ при различных пальпаторных данных в зависимости от пола и возраста детей

Размер ШЖ (степень)	Объем ШЖ, мл				Темпы роста относи- тельно максимального значит. половозрастного норматива, %
	дети 5 лет		дети 14 лет		
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
0	3,10±0,31 (10)	2,71±0,31 (6)	8,53±1,37 (15)	8,80±1,23 (9)	100,2±7,0 (40)
I	2,88±0,50 (4)	3,23±0,28 (9)	7,25±0,87 (9)	7,76±0,69* (13)	99,3±7,0 (35)
II	3,83±0,55 (3)	3,42±0,43 (4)	9,43±0,87 (12)	11,02±1,05 (21)	113,5±6,0 (40)
III	— (0)	6,63 (1)	— (0)	6,64; 10,0 (2)	66,3; 99,8; 314,2 (3)
Максимальный лимит половозраст- ного норматива	2,76	2,11	9,68	10,02	100

Примечание. Приведены средние данные и индивидуальные показатели. Звездочка — $p < 0,05$ по отношению к девочкам 14 лет со II степенью ПУ ЩЖ. Здесь и в табл. 3: в скобках — число обследованных.

УСВМ проводилась на аппарате «Ultrasonic 2000» в режиме реального времени контактным (у подростков) или иммерсионным (у детей младшего возраста) способом с использованием высокочастотного трансдьюсера (5 МГц). Определяли (в см) длину, ширину, толщину каждой доли и толщину перешейка [1, 7]. Объем ЩЖ (в мл) рассчитывали путем сложения объемов обеих долей (длина × ширина × толщина) с последующим умножением полученной суммы на уточненный коэффициент коррекции 0,479 [10]. Объем перешейка не учитывали, поскольку его толщина не превышала 0,4 см у детей и 0,7 см у подростков [1]. Полученные результаты сравнивали с рекомендованными в 1989 г. нормативами [3] с учетом поправки на вышеуказанный коэффициент.

Диагностическую ценность метода пальпации в определении размеров ЩЖ рассчитывали ретроспективно, сопоставляя у каждого ребенка ее результаты с данными УСВМ. Все результаты разделены на четыре вида: истинно положительные (пальпаторное увеличение — ПУ, подтвержденное увеличенным объемом — УО), истинно отрицательные (пальпаторная норма — ПН, подтвержденная нормальным объемом — НО), ложноположительные (ПУ при НО), ложноотрицательные (НП при УО). К параметрам диагностической ценности относили чувствительность (правильная диагностика увеличения ЩЖ), специфичность (правильная диагностика нормальных размеров ЩЖ) и точность метода (правильная диагностика размеров ЩЖ — как нормальных, так и увеличенных):

$$\begin{aligned} \text{Чувствительность} &= \frac{\text{Истинно положительные}}{\text{Истинно положительные} + \text{ложноотрицательные}} \\ \text{Специфичность} &= \frac{\text{Истинно отрицательные}}{\text{Истинно отрицательные} + \text{ложноположительные}} \\ \text{Точность} &= \frac{\text{Истинно отрицательные} + \text{истинно положительные}}{\text{Все результаты сопоставления}} \end{aligned}$$

При УЗ-визуализации ЩЖ у 2 подростков отмечена частично загрудинная локализация пальпируемой ЩЖ, что не отразилось на верности пальпации [9]. Поэтому эти случаи учитывались при анализе всего материала. Аномалий (аплазия, гемиагенез, дистопия, эктопия) или вариантов строения (пирамидальный отросток, отсутствие перешейка) и расположения ЩЖ, которые могли бы исказить пальпаторные данные и послужить поводом для исключения из статистической выборки, нам не встретилось. Материал обрабатывали методом вариационной статистики с оценкой достоверности различий средних величин — по критерию t Стьюдента, относительных — по критерию χ^2 [6]. При обсуждении результатов анализируются только достоверные сведения ($P=95-99,9\%$).

Результаты и их обсуждение

При оценке результатов пальпации общепринято эмпирическое правило принимать за условную норму у детей (независимо от их возраста) 0 степень, а косвенными признаками гипертрофии ЩЖ считать I степень и большие ее увеличения [2, 4, 9]. Поэтому первоначальная обработка материала проведена в соответствии с данным принципом. Обнаружили (табл. 1), что ценность метода неудовлетворительно низка и статистически незначима, а 48 % заключений были ошибочными. Это согласуется с данными литературы о высокой частоте ложной оценки реальной величины ЩЖ при пальпации — от 39 % [1] до 65—100 % [7], в основном за счет гипердиагностики тиромегалии [1, 9]. При сопоставлении результатов УСВМ у детей, с одной стороны (табл. 2), прослеживается отсутствие различий средних величин объемов ЩЖ при различных степенях ее ПУ. А у девочек-подростков, к удивлению, при I степени объем ЩЖ был аналогичен таковому при 0 степени и значительно меньшим, чем при II и III степенях. С другой стороны (рис. 1), и при НО, и при УО

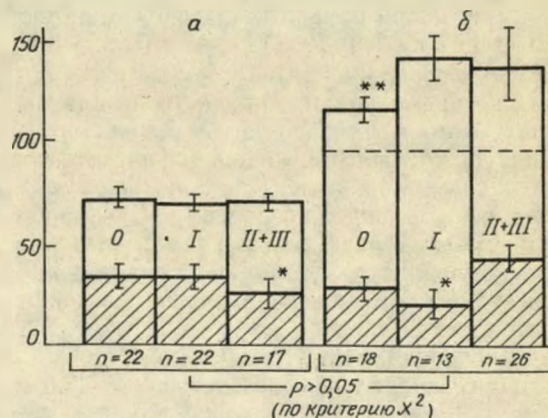


Рис. 1. Частотное распределение различных степеней ПУ (заштрихованные части столбиков) и относительный объем ЩЖ при них (светлые части столбиков) у детей с НО (а) и УО (б) ЩЖ.

Одна звездочка — $p < 0,05$ по отношению к детям с УО при II и III степени ПУ ЩЖ; две звездочки — $p < 0,05$ по отношению к детям с УО при I степени ПУ ЩЖ.

Таблица 3

Частотное распределение результатов пальпации (в %) при их традиционной интерпретации в зависимости от пола и возраста детей

Размер ЩЖ	Результат пальпации	Девочки	Мальчики	Дети 5 лет	Подростки 14 лет	Суммарные данные
0 степень						
НО	Истинно отрицательный	46,7±13,3 (7)	60,0±10,0 (15)	37,5±12,5 (6)	66,7±9,8 (16)	55,0±7,9 (22)
УО	Ложно отрицательный	53,3±13,3 (8)	40,0±10,0 (10)	62,5±12,5 (10)	33,3±9,8* (8)	45,0±7,9 (18)
I степень						
НО	Ложно положительный	54,5±10,9 (12)	76,9±12,2 (10)	23,1±12,2 (3)	86,4±7,5 ^б (19)	62,9±8,2 (22)
УО	Истинно положительный	45,5±10,9 (10)	23,1±12,2** (3)	76,9±12,2** (10)	13,6±7,5*** ^б (3)	37,1±8,2* (13)
II+III степень						
НО	Ложно положительный	39,3±9,4 (11)	40,0±13,1 (6)	0 (0)	48,6±8,4 ^а (17)	39,5±7,5 (17)
УО	Истинно положительный	60,7±9,4 (17)	60,0±13,1 (9)	100* (8)	51,4±8,4 ^а (18)	60,5±7,5* (26)

Примечание. Звездочками указана достоверность по отношению к детям той же подгруппы, но с нормальным объемом: одна — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$; символами — достоверность по отношению к детям 5 лет с тем же результатом: а — $p < 0,05$; б — $p < 0,01$.

одинаково часто пальпировались все встречавшиеся в выборке степени ПН и ПУ. И, наоборот (табл. 3, графа «Суммарные данные»), особого внимания заслуживает большая частота ошибочных заключений при всех пальпаторных данных: при II и III степени — более чем у $1/3$ детей, при 0 — у половины, самая высокая — при I степени (87 %! среди подростков). Иными словами, пальпация не отражает реальных размеров ЩЖ у детей и не обладает поэтому необходимой информативностью, особенно при традиционной интерпретации I степени.

Для уточнения структуры и причин ошибок представляется логичным провести дифференцированный анализ факторов, которые гипотетически могли снижать надежность метода: пол, возраст и способ пальпации.

При анализе возможного влияния пола оказалось, что параметры диагностической ценности пальпации ЩЖ у мальчиков и девочек весьма однородны. В целом (см. табл. 3) лишь у мальчиков (в основном, 5 лет) и только при I степени правильное заключение дается чаще, чем ошибочное, тогда как при остальных степенях, а у девочек — при любой пальпаторной ситуации частота расхождений и совпадений результатов с данными УСВМ примерно поровну.

В то же время влияние *возраста* на диагностическую ценность метода более очевидно. Так, для девушек точность и специфичность пальпации значительно ниже (в 1,8 и 3,6 раза), чем для девочек младшего возраста; для юношей специфичность в 1,5 раза меньше, чем для мальчиков младшего возраста. У детей 5 лет надежность метода, таким образом, сравнительно высока. Это подтверждается также данными табл. 3: при II и III степени результаты верны всегда, при I степени правильные заключения формулируются в 3 раза чаще, чем ошибочные, а при 0 степени частота ошибок нарастает (в сравнении с I степенью — в 3 раза). У подростков верные заключения при 0 степени встречались чаще, чем ошибочные, при II и III степени — одинаково часто, а при I степени прослеживается обратная зависимость, и расхождений с результатами

УСВМ наблюдается в 6 раз больше, чем совпадений. В целом среди обследованных у подростков диагностические ошибки отмечались значительно чаще, чем у дошкольников: при II и III степени — 2 раза, при I степени — в 6 раз.

Способ пальпации, так же как и пол детей, не оказывает существенного влияния на диагностическую ценность метода. Хотя и есть различия в чувствительности и специфичности, это не отражается на точности отдельных способов.

Таким образом, о ненадежности пальпации ЩЖ при определении ее размеров у детей можно говорить лишь по отношению к подросткам (т. е. имеется связь с возрастом обследуемых), тогда как факторами пола и способа пальпации можно пренебречь ввиду их несистематического характера. Подчеркнем, что при традиционной интерпретации результатов у подростков наиболее неудовлетворительно оцениваются сведения в тех случаях, когда пальпируется только перешеек ЩЖ (I степень). В связи с этим мы предположили, что надежность метода при обследовании подростков можно повысить, если модифицировать интерпретацию пальпаторных данных. Представлялось, что пальпация будет более адекватно отражать реальные размеры ЩЖ при пересмотре привычного отношения к I степени как к индикатору гипертрофии в пубертате. Последующий анализ

Таблица 4

Параметры диагностической ценности метода пальпации ЩЖ (в %) при интерпретации ее результатов, адаптированной по возрасту детей

Параметр	Результат	p
Чувствительность	63,16±6,39	<0,01
«Нечувствительность»		
(100 % — чувствительность)	36,84±6,39	
Специфичность	67,21±6,01	
«Неспецифичность»		
(100 % — специфичность)	32,79±6,01	<0,001
Точность	65,25±4,38	
«Ошибочность»		
(100 % — точность)	34,75±4,38	<0,001

Таблица 5

Параметры диагностической ценности метода пальпации ЩЖ (в %) при адаптированной интерпретации ее результатов в зависимости от пола и возраста детей

Возраст	Мальчики	Девочки	Мальчики и девочки
<i>Чувствительность</i>			
5 лет	45,45±15,75	76,47±10,60	64,29±9,22
14 лет	54,55±15,75	66,67±11,43	62,07±9,17
5 и 14 лет	50,00±10,91	71,43±7,64	
<i>Специфичность</i>			
5 лет	66,67±21,08	66,67±33,33	66,67±16,67
14 лет	76,00±8,72	59,26±9,64	67,31±6,50
5 и 14 лет	74,19±7,86	60,00±8,94	
<i>Точность</i>			
5 лет	52,94±12,48	75,00±9,93	64,86±7,85
14 лет	69,44±7,68	86,67±5,07	65,43±5,28
5 и 14 лет	64,15±6,59	66,15±5,87	

Примечание. Различия между результатами в зависимости от пола и возраста отсутствуют ($p \gg 0,05$).

демонстрирует правомочность диагностического выбора «ЩЖ не увеличена» при пальпации у подростков только ее перешейка.

Так, выше уже отмечено, что в период полового созревания при I степени во много раз чаще определяется не УО, а НО ЩЖ. Более того, сама величина объема при I степени у подростков ($7,6 \pm 0,5$ мл) соответствует таковой при других степенях на фоне НО ($7,0 \pm 0,3$ мл; $n=34$; $p > 0,05$) и вдвое ниже, чем на фоне УО ($13,2 \pm 0,6$ мл; $n=25$; $p < 0,001$). По толщине перешейка, как это рекомендуется в некоторых руководствах, на самом деле нельзя судить о размерах всей ЩЖ, так как различия в ней при НО и УО не улавливаются даже с помощью УСВМ. Вместе с тем толщина перешейка при I степени, так же как и объем всей ЩЖ, меньше, чем при других степенях на фоне УО ($0,31 \pm 0,02$ см, $n=22$ против $0,44 \pm 0,02$ см, $n=25$; $p < 0,001$). Полученные данные инструментально документированы и в совокупности опровергают эмпирическое представление о I степени ПУ как признаке тиреоидии у подростков. Случаи, когда в пубертате прощупывается только перешеек, наряду с непальпируемой ЩЖ следует признавать за вариант нормы.

Справедливость этого вывода подтверждается достоверным возрастанием точности пальпации ($p < 0,05$) за счет значительного увеличения специфичности ($p < 0,001$), если заключение о ее результатах интерпретировать с учетом паспортного возраста (табл. 4). Половые и возрастные различия при этом нивелируются (табл. 5), а сравнительная характеристика параметров ценности отдельных способов пальпации не меняется (рис. 2). Количество ошибок во всей выборке уменьшается до 35 %, а у подростков с I степенью увеличения ЩЖ — до 14 %.

Заметим, что при адекватной интерпретации результатов пальпация I степени наиболее правильно отражает истинные размеры всей ЩЖ, тогда как остальные случаи подлежат верификации под контролем УСВМ. Показаниями для

проведения УСВМ, на наш взгляд, служит 0 степень, являющаяся основным источником ошибок при пальпации [9] — особенно в препубертате и при использовании I способа, а также II и III степень [9] в пубертате (поскольку с возрастом ЩЖ даже нормальных размеров становится более доступной для пальпации), особенно при II способе исследования.

Кроме того, нам удалось установить, что при пальпации ЩЖ чувствительность метода в отношении микронодулярных образований (до 1 см) равна нулю. При УЗ-визуализации у 7,4 % подростков инструментальной находкой стали непальпировавшиеся мелкие узелки. Следовательно, при повышенном риске узлообразования (проживание в условиях дефицита йода, в зоне радиационного контроля и пр.) УСВМ должна дополняться УЗ-оценкой эхо-структуры ЩЖ.

Представленные данные позволяют заключить, что пальпация ЩЖ не потеряла на сегодняшний день решающего значения для популяционной оценки распространенности зоба при эпидемиологических исследованиях в эндемичных регионах, к которым относится более половины территории России. Но нужно признать, что при индивидуальной оценке размеров ЩЖ в клинической практике метод пальпации не отвечает современным требованиям диагностики, в связи с чем следует рекомендовать к широкому внедрению метод УСВМ. Он послужит дополнительным критерием для объективизации информации о реальных размерах и структуре ЩЖ, о действительной распространенности тиреоидной патологии в различных геохимических провинциях и в отдельные периоды онтогенеза.

И, наконец, в связи с многолетней полемикой клиницистов и ученых на тему: «I степень: что делать?» отметим, что выбор тактики ведения ребенка при пальпации у него только перешейка ЩЖ должен определяться в зависимости от его возраста. Поскольку у детей до периода полового созревания I степень — это скорее

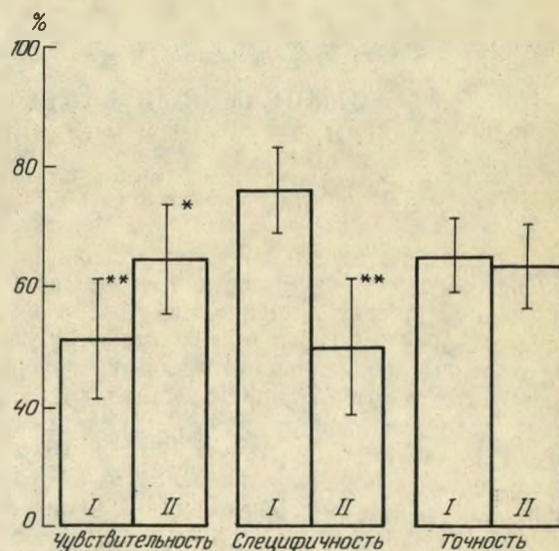


Рис. 2. Параметры диагностической ценности пальпации ЩЖ у детей в зависимости от способа (I и II).

Достоверность различий $p < 0,05$ по отношению к чувствительности (одна звездочка) и специфичности (две звездочки) I способа.

признак гипертрофии ЩЖ (с вероятностью 0,4—1; $P > 99\%$), в таких случаях необходимо настороженное внимание и активное динамическое наблюдение, тогда как у подростков пубертатного возраста (по крайней мере в 14 лет) I степень может рассматриваться как вариант нормы (0,6—1; $P > 99,9\%$).

Выводы

1. Правомочность условного деления размеров ЩЖ по косвенным пальпаторным данным на отдельные степени чрезвычайно сомнительна и не подтверждается различиями в объеме ЩЖ и толщине ее перешейка у детей независимо от их возраста.

2. Заключение о размерах ЩЖ по данным пальпации целесообразно формулировать с учетом возраста: в нейтральном периоде детства косвенным признаком увеличения органа можно признать I степень и большие степени, тогда как в пубертатном периоде I степень является чаще вариантом нормы.

3. Диагностическая ценность метода пальпации ЩЖ (при адекватной возрасту интерпретации ее результатов) является удовлетворительной: при чувствительности 63 % и специфичности 67 % ее точность составляет 65 %.

4. Различия в способе пальпации ЩЖ и пол обследуемого не влияют на точность пальпации ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гутекунст Р. Эндемический зоб: Пер. с англ.— Любек, 1991.— С. 10.
2. Методические рекомендации по диспансерному наблюдению населения, подвергнутого воздействию радионуклидов йода в результате аварии на ЧАЭС.— М., 1989.
3. Рекомендации по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода // Пробл. эндокринологии.— 1992.— Т. 38, № 3.— С. 35—36.

4. Решенные и нерешенные проблемы детской эндокринологии / Под ред. М. А. Жуковского.— М., 1988.— С. 19.
5. Руководство по эндокринологии / Под ред. Б. В. Алешин и др.— М., 1973.— С. 110.
6. Случанко И. С. Теория и методика санитарно-статистического исследования.— М., 1986.
7. Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Паршин В. С. и др. // Сов. мед.— 1988.— № 5.— С. 77—79.
8. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. // Dtsch. med. Wschr.— 1981.— Bd 106.— S. 1338—1340.
9. DeMaeyer E. M., Lowenstein F. W., Thilly C. H. The Control of Endemic Goitre.— Geneva, 1979.
10. Wachter W., Pickardt C. R., Gutekunst R. et al. // The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel et al.— Amsterdam, 1987.— P. 95—110.

Поступила 01.10.92

E. P. Kasatkina, D. Ye. Shilin, A. N. Matkovskaya, M. I. Pykov — ULTRASONOGRAPHIC ASSESSMENT OF THYROID PALPATION METHOD IN ASSESSMENT OF ITS SIZE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

The authors analyze the diagnostic value of thyroid palpation method (two modifications) comparing its results with those of ultrasonographic volumetry. The study involved 118 children aged 5 and 14 of both sexes living in regions endemic for goiter. The thickness of thyroid isthmus was found virtually the same no matter how greatly the gland was enlarged. The results proved the necessity of age-specific corrections in the criteria of current interpretation of palpation data: the first degree in preschool children was most often indicative of thyroid hypertrophy whereas in the pubertal age it was just a variant of normal size. Interpretation with due account of these amendments improved the reliability of diagnostic value of palpation, its sensitivity being 63 ± 6 , specificity 67 ± 6 , and accuracy $65 \pm 4\%$. When the results of palpation are adequately interpreted, the examinees' age and sex and the method of examination proper do not influence the data accuracy. The sensitivity of palpation in detection of nodules up to 10 mm in diameter proved to be null (in 6 of the 81 examined adolescents sonographic signs of encapsulated formation were seen in the thyroid). Bearing all this in mind, the authors discuss differentiated approaches to management of children and adolescents with the first degree of palpated enlargement of the thyroid.

© И. В. ТЕРЕЩЕНКО, Н. Л. ВЛАДИМИРСКАЯ. 1993

УДК 616.12-008-331.1-06:616-056.257]-053.81-092:616.43/45-008.8

И. В. Терещенко, Н. Л. Владимирская

ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Кафедра внутренних болезней (зав. — проф. И. В. Терещенко) медико-профилактического факультета Пермского медицинского института

Патогенез артериальной гипертензии (АГ) у больных с ожирением до настоящего времени не изучен. Существует мнение, что АГ при ожирении носит симптоматический характер и обусловлена гормональными расстройствами: гиперсекрецией катехоламинов, кортизола, альдостерона, гиперинсулинизмом и т. д. [8]. Е. А. Беюл и соавт. [1] считают, что причины АГ у тучных те же, что и у людей с нормальной массой тела, что при тучности повышается периферическое сопротивление вследствие избыточного отложения жира. Многие авторы рассматривают АГ при ожирении как гипертоническую болезнь [3, 6, 7].

Цель настоящей работы — оценить влияние ряда гормональных факторов у больных с ожирением на уровень артериального давления (АД).

Материалы и методы

Обследовано 90 женщин в возрасте от 18 до 40 лет (42 — от 18 до 30 лет, 22 — от 31 года до 35 лет, 26 — от 36 до 40 лет) с ожирением гипоталамического генеза (исход пубертатно-юношеского диспитуитаризма или послеродовая форма). У 44 больных индекс Брока составлял $+11$ — $+49\%$, у 46 он равнялся $+50$ — $+100\%$. Давность ожирения колебалась от 2 лет до 21 года. У 64 человек (1-я группа) наблюдалась АГ давностью от 2 до 16 лет. АГ у всех больных 1-й группы развилась на фоне уже имеющегося ожирения. У 26 больных (2-я группа) АД было в норме. Среди больных 1-й и 2-й групп у 39 была нарушена менструальная функция по типу опсо- или гиперполименореи, причем у 16 больных выявлена персистирующая лакторрея, а у 39 женщин был выражен гирсутизм.

Наряду с общеклиническим обследованием у больных исследовали липидограмму, а также радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов определяли в крови уровень пролактина (ПРЛ), активность ренина плаз-

мы (АРП) и уровень альдостерона («CIS international», Франция), тиреотропина (ТТГ, «Вук-Mallinckrodt», Германия), вазопрессина (АДГ) и ангиотензина II (АП, «Bühlmann», Швейцария), β-эндорфина («Immunonuclear corporation», США), предсердного натрийуретического пептида (ПНП, «Amersham», Англия), трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) отечественными наборами.

В 1-й группе 12 больных проведена проба с лазиксом: содержание гормонов в крови определяли до и через 90 и 180 мин после внутривенного струйного введения 20 мг лазикса. Контрольную группу составили практически здоровые женщины (25) в возрасте от 20 до 30 лет.

Результаты и обсуждение

АРП в контрольной группе составила $2,04 \pm 0,15$ нг/(мл·ч). У больных не обнаружено нормальных показателей АРП, а выявлялась либо гипер-, либо гипоренинемия, в связи с чем каждую группу разделили на подгруппы А и Б. У больных 1А подгруппы ($n=18$) АРП составила $5,34 \pm 0,96$ нг/(мл·ч), у больных 2А подгруппы ($n=13$) — $3,49 \pm 0,21$ нг/(мл·ч) ($p<0,1$), у больных 1Б подгруппы ($n=46$) — $1,17 \pm 0,06$ нг/(мл·ч), у больных 2Б подгруппы ($n=13$) — $0,8 \pm 0,09$ нг/(мл·ч) ($p<0,001$). Отмечена четкая возрастная зависимость АРП у больных: чем старше возраст больных, тем выраженнее гипоренинемия. Степень ожирения, его давность не оказывали существенного влияния на АРП.

Во всех подгруппах АРП коррелировала с уровнем альдостерона в плазме (см. рисунок), т. е. гиперальдостеронизм наблюдался у больных с гиперренинемией, при уменьшении АРП содержание альдостерона в плазме снижено. Уровень в крови гормонов, способствующих развитию гиперволемии при АГ, — АДГ и ПРЛ [2, 6] — оказался в пределах нормы (см. рисунок). Однако умеренная гиперпролактинемия встречалась до-

Таблица 1
Динамика гормональных показателей при пробе с лазиксом

Гормон	Базальный уровень	После введения лазикса	
		через 90 мин	через 180 мин
АРП, нг/(мл·ч)	$1,91 \pm 0,49$	$3,02 \pm 0,56$	$2,28 \pm 0,66$
АП, пмоль/л	$21,7 \pm 3,6$	$19,49 \pm 2,6$	$22,83 \pm 3,8$
Альдостерон, нг/мл	$274,17 \pm 30,05$	$292,67 \pm 32,4$	$248,2 \pm 36,5$
АДГ, нг/мл	$6,2 \pm 1,52$	$5,62 \pm 1,31$	$5,71 \pm 0,97$
ПНП, пмоль/л	$14,03 \pm 2,16$	$24,6 \pm 6,67^*$	$29,2 \pm 4,1^*$

* Различия достоверны по сравнению с исходными показателями.

статочно часто (40 %), а гиперпродукция АДГ отмечалась у 23,7 % больных обеих групп.

Изучение уровня такого фактора депрессии, как ПНП, не выявило его отклонений от нормы и зависимости от АРП. Содержание β-эндорфина было достоверно низким у больных всех подгрупп (см. рисунок).

В табл. 1 представлены результаты пробы с лазиксом.

Известно, что лазикс активно стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и тормозит продукцию АДГ [4]. У обследованных больных динамика АРП и концентрации альдостерона носила монотонный характер, уровень АП вообще сохранялся стабильным, подавление секреции АДГ незначительное. Четко отреагировала депрессорная система: не только достоверно увеличилось содержание в крови ПНП через 90 мин после введения лазикса, но продолжало нарастать и через 3 ч. Следовательно, проба с лазиксом выявила дисфункцию гипоталамо-нейрогипофизарной системы у больных с ожирением.

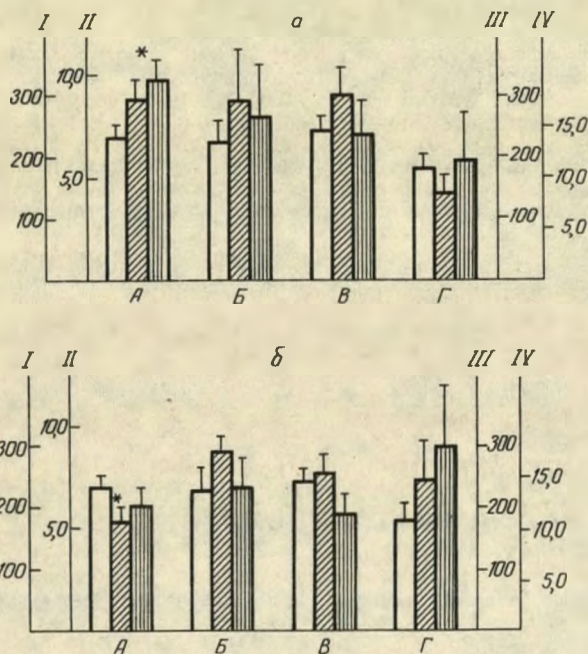
В табл. 2 представлены показатели гормонов, отражающие состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной функции.

Уровень Т₃ у больных 1-й группы оказался достоверно ниже, чем у больных 2-й группы, что должно отразиться на липидном обмене. Показатели ТТГ и Т₄ в обеих группах без существенных различий. Таким образом, гормональные факторы, участвующие в процессах регуляции АД, у больных с ожирением 1-й и 2-й групп сходны, хотя АГ была только у больных 1-й группы. Это позволило нам сделать заключение, что в патогенезе АГ при ожирении основную роль играют не гормональные расстройства.

Известно, что при АГ наблюдается генерализованная патология клеточных мембран и возникает дисрегуляция концентрации внутриклеточного кальция [5]. Нарушения липидного обмена неблагоприятно отражаются на функции клеточных мембран. В 1-й группе содержание атерогенных фракций липидов в крови больных было достоверно выше, чем во 2-й (табл. 3).

Уровень гликозилированного гемоглобина у больных 1-й группы тоже оказался выше, чем у больных 2-й группы: соответственно $6,05 \pm 0,39$ и $4,79 \pm 0,61$ % ($p<0,1$).

Таким образом, АГ у больных с ожирением молодого возраста следует расценивать не как симптоматическую, а как гипертоническую болезнь. Наследственная предрасположенность при этом играет существенную роль. Не случайно,



Уровень гормонов в плазме крови у больных с ожирением с высокой (а) и низкой (б) АРП.

I — концентрация альдостерона (в нг/мл); II — концентрация АДГ (в нг/мл); III — концентрация ПРЛ (в мЕД/мл); IV — концентрация ПНП (в пмоль/л); А — альдостерон; Б — АДГ; В — ПРЛ; Г — ПНП; светлые столбики — контрольная группа; столбики с косой штриховкой — 1-я группа; столбики с вертикальной штриховкой — 2-я группа; звездочка — достоверность различий по сравнению с нормой ($p<0,05$).

Таблица 2

Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у больных с ожирением 1-й и 2-й групп

Показатель	Группа обследованных				
	контрольная	1-я	p	2-я	p
ТТГ, мЕД/мл	1,81±0,17 (n=23)	2,1±0,38	<0,5	2,18±0,28	<0,5
T ₃ , нмоль/л	1,56±0,08 (n=18)	1,17±0,08	<0,001	1,56±0,08	>0,5
T ₄ , нмоль/л	116,44±3,49 (n=25)	103,07±4,49	<0,02	104,63±8,63	<0,5

Таблица 3

Липидограмма больных с ожирением 1-й и 2-й групп

Группа обследованных	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Пре-β-холестерин, ммоль/л	β-Холестерин, ммоль/л	α-Холестерин, ммоль/л
1	1,85±0,07	5,5±0,17	0,37±0,01	3,96±0,12	1,07±0,04
2	1,52±0,1	4,9±0,26	0,3±0,02	3,48±0,22	1,12±0,06
p	<0,01	<0,001	<0,01	<0,1	<0,5

у прямых родственников больных 1-й группы АГ встречалась в 52,7 % случаев, у родственников больных 2-й группы — лишь в единичных случаях. Ожирение создает условия для раннего проявления АГ у больных за счет липидных нарушений и гормональных дисфункций. Гормональные факторы способствуют реализации гипертонической болезни.

Выводы

1. АГ у больных с ожирением молодого возраста является ранним проявлением гипертонической болезни.

2. Гормональная дисфункция у больных с ожирением (гипер- или гипоренинемия, гиперальдостеронизм, колебания уровня ПРЛ, АДГ, латентный гипотиреоз и т. д.) способствует раннему возникновению гипертонической болезни при имеющейся наследственной предрасположенности к ней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекл Е. А., Оленева В. А., Шатерников В. А. Ожирение. — М., 1986.

- Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М., 1992.
- Комаров Ф. И. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. — М., 1991. — С. 24—38.
- Славнов В. Н., Марков В. В., Рудиченко В. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 2. — С. 31—34.
- Dominiczak A. F., Bohr D. F. // Clin. Sci. — 1990. — Vol. 79, N 5. — P. 415—423.
- Kopelman P. G. // Clin. Endocr. — 1988. — Vol. 28, N 6. — P. 673—689.
- Langford H. G. // J. chron. Dis. — 1982. — Vol. 35, N 12. — P. 875—877.
- Meltzer A. A., Mueller W. H., Annegers J. et al. // J. clin. Epidem. — 1988. — Vol. 41, N 9. — P. 867—874.

Поступила 08.07.92

I. V. Tereschenko, N. L. Vladimirskaia — HORMONAL ASPECTS IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG OBESE PATIENTS

Measurements of blood lipids and hormones (plasma renin, aldosterone, vasopressin, prolactin, atrial natriuretic peptide, β-endorphine, thyrotropin, thyroid hormones) in two groups of patients suffering from obesity (group 1: 64 patients with arterial hypertension and group 2: 26 patients with normal arterial pressure) have brought the authors to a conclusion that arterial hypertension in young obese patients is an early manifestation of essential hypertension. Hormonal dysfunction in obese patients is conducive to early development of essential hypertension in cases when there is a hereditary predisposition to it.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.681-008.64-072.7:577.175.327

А. Г. Резников, С. В. Варга, В. Н. Демченко, О. Я. Боярская

ОЦЕНКА ПРОБ С ГОНАДОЛИБЕРИНОМ И НИФТОЛИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Отдел эндокринологии репродукции и адаптации (зав. — член-корр. АН Украины А. Г. Резников) Киевского НИИ эндокринологии и обмена веществ (дир. — проф. Н. Д. Тронько)

Проблеме гормональных взаимоотношений при различных формах мужского гипогонадизма посвящено большое количество работ [7—9, 11], однако дифференциальная диагностика клинически сходных его форм представляет определенную сложность. Применение известного способа тестирования гипофизарных резервов при

помощи синтетического люлиберина (ЛГ-РГ) [10] ограничено из-за высокой стоимости последнего и необходимости проведения повторных венепункций. Альтернативным способом дифференциальной диагностики различных форм гипогонадизма может служить неинвазивный тест с использованием нестероидного антиандрогена нифтолида

(НФ) — конкурентного антагониста мужских половых гормонов [1—3, 5, 6]. Способность НФ стимулировать продукцию гонадотропных гормонов гипофиза за счет устранения тормозного действия циркулирующих андрогенов на нейроэндокринную систему является информативным методом оценки функциональных резервов гипоталамо-гипофизарной системы [4].

Целью настоящей работы было сопоставить результаты тестирования гонадотропных резервов гипофиза посредством ЛГ-РГ и НФ у больных гипогонадизмом и оценить возможность применения в тесте с НФ метода радиоиммунологического анализа (РИА) для определения лютропина (ЛГ) и фоллитропина (ФСГ) в моче как менее трудоемкого по сравнению с рекомендованным ранее методом гемагглютинации¹.

Материалы и методы

Обследован 61 мужчина в возрасте 16—30 лет: 22 здоровых, 14 больных с первичным гипогонадизмом (ГПИ), 20 больных с вторичным гипогонадизмом (ГПИИ) и 5 — с гипогонадизмом неясного генеза (ГГНГ).

Для проведения теста со стимуляцией ЛГ-РГ использовался синтетический гонадолиберин релефакт («Hoechst», Германия). Утром натощак релефакт вводили в дозе 100 мкг в локтевую вену. Кровь брали перед инфузией, а также через 30 и 120 мин после нее. Пробу с НФ проводили этим же пациентам через 1 нед. В течение 5 дней исследуемый принимал таблетки НФ внутрь (10 мг/кг) 3 раза в день через 20 мин после еды. Кровь брали перед приемом НФ и через 5 сут, немедленно центрифугировали и полученную плазму хранили при —20 °С до анализа. Одновременно проводили сбор суточной мочи до приема НФ, а также в течение 3-х и 5-х суток приема НФ. Для исследований использовали препараты гонадотропинов мочи, полученные осаждением ацетоном (1:4, об/об). В крови определяли содержание ЛГ и ФСГ при помощи стандартных реагентов ВОЗ или коммерческих наборов для РИА (LHK-PR, FSHK-PR, Int. CIS, Франция). Все исследования выполнялись одновременно с международным контролем качества реагентов (слепой анализ эталонных образцов плазмы). Содержание ЛГ в моче (ЛГ-РТГА) определяли иммунологическим методом по Wide [12], основанным на торможении реакции гемагглютинации, с использованием 1-го международного стандарта [Urinary FSH and LH (ICSH) Human for bioassay].

В параллельных порциях мочи определяли содержание гонадотропинов (ЛГ-РИА и ФСГ-РИА) с помощью РИА с использованием вышеупомянутых коммерческих наборов, предназначенных также для прямого количественного определения гормонов в малых объемах мочи.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В связи с отсутствием достоверной разницы в базальном содержании исследованных нами гормонов в крови и моче юношей и взрослых мужчин соответствующие данные были объединены в группы без учета возраста.

Результаты измерения экскреции гонадотропинов с мочой при проведении пробы с НФ представлены в табл. 1. У всех обследованных величина ЛГ-РТГА превышала ЛГ-РИА, что связано с использованием разных стандартных препаратов ЛГ. На 3-и сутки проведения теста с НФ суточная экскреция ЛГ-РИА у здоровых увеличилась в среднем на 71 % по сравнению с

базальным уровнем, ФСГ-РИА — на 53 %, ЛГ-РТГА — на 114 %. На 5-й день тестирования суточная экскреция гонадотропинов увеличивалась соответственно на 96, 70 и 165 %. Полученные результаты характеризуют гонадотропные резервы у здоровых лиц на протяжении периода тестирования.

При ГПИ базальный уровень ЛГ был повышен по сравнению со здоровыми лицами в среднем в 2,5 раза. Прием НФ в течение 3 дней сопровождался достоверным увеличением экскреции ЛГ-РИА, ФСГ-РИА и ЛГ-РТГА соответственно на 45, 46 и 82 %, в течение 5 дней — на 52, 45 и 86 %. Увеличение экскреции гонадотропинов свидетельствует о сохранении значительных гонадотропных резервов гипофиза, несмотря на исходно высокий уровень их секреции, а также о нормальном функционировании механизма отрицательной обратной связи между гормонами яичек и гипоталамо-гипофизарной системы.

Базальный уровень экскреции ЛГ и ФСГ при ГПИИ был снижен по сравнению со здоровыми лицами более чем в 7 раз, а по сравнению с больными ГПИ более чем в 15—30 раз. Суточная экскреция исследуемых гормонов при проведении пробы с НФ как на 3-й, так и на 5-й день постановки пробы существенно не изменялась и оставалась монотонно низкой. Эти результаты указывают не только на резкое снижение функциональных резервов гипофиза у больных с ГПИИ, но во многих случаях и на их отсутствие.

У больных с ГГНГ базальный уровень экскреции ЛГ-РИА колебался от 1,76 до 8,14 МЕ/сут, ФСГ-РИА — от 3,2 до 6,68 МЕ/сут, ЛГ-РТГА от 3,59 до 18,12 МЕ/сут. После приема НФ в течение 3 дней (4 больных) суточная экскреция гонадотропинов не изменялась. На 5-е сутки стимуляции повышенный по сравнению с базальным уровень экскреции гонадотропинов наблюдался только у 1 больного, у остальных 3 обследованных он оказался на уровне исходного или ниже такового. В первом случае был сделан вывод о сохранении гонадотропных резервов гипофиза и наличии у больного задержки полового развития. Остальные три случая мы рассматривали как вариант ГПИИ.

Сравнительные данные о содержании гонадотропинов в крови при проведении проб с НФ и релефактом представлены в табл. 2. Исходный уровень изучаемых гормонов соответствовал известным из литературы величинам для РИА. Через 5 дней после приема НФ содержание ЛГ и ФСГ у здоровых лиц не изменялось. При проведении пробы с релефактом наблюдалось двукратное увеличение содержания ЛГ через 30 мин, нормализовавшееся через 120 мин. Содержание ФСГ возрастало на 50 % в оба исследованных срока проведения теста.

Таким образом, о состоянии резервов функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы у здоровых лиц можно судить по уровню ЛГ через 30 мин. При ГПИ исходный уровень ЛГ в плазме крови превышал нормальные величины более чем в 3 раза, ФСГ — в 4 раза. Прием НФ в течение 5 дней практически не отразился на содержании гонадотропинов в крови.

¹ Авторы выражают благодарность ВОЗ за финансовую поддержку исследования в рамках Специальной программы по репродукции человека (проект № 84073).

Экскреция гонадотропинов с мочой (в МЕ/сут) при проведении пробы с НФ у здоровых лиц и больных с различными формами гипогонадизма

Гормон	День тестирования				
	0	3-й	разница	5-й	разница
Здоровые					
ЛГ-РИА	4,96±0,75	8,50±1,38	+3,54±1,19*	9,71±1,64	+4,83±1,11*
ФСГ-РИА	3,96±0,56	6,06±0,92	+2,10±0,81*	6,74±0,97	+2,59±0,71*
ЛГ-РТГА	19,65±1,91	42,00±5,75	+22,35±5,62*	51,84±6,43	+31,16±5,29*
ГГ1					
ЛГ-РИА	9,37±2,32	13,59±2,44	+4,22±1,58*	14,26±2,69	+6,56±1,73*
ФСГ-РИА	15,67±5,18	22,96±6,46	+7,29±3,84	16,37±5,07	-0,62±3,50
ЛГ-РТГА	41,81±5,41	75,99±11,45	+27,23±10,84*	77,78±8,82	+28,05±9,01*
ГГII					
ЛГ-РИА	0,64±0,11	0,72±0,15	+0,08±0,12	0,86±0,19	+0,22±0,12
ФСГ-РИА	0,51±0,12	0,65±0,15	+0,14±0,11	0,75±0,18	+0,24±0,12
ЛГ-РТГА	2,74±0,83	2,25±0,63	-0,49±0,54	2,31±0,72	-0,43±0,54
ГГНГ					
ЛГ-РИА	3,07±0,60	4,36±1,50	+1,3±2,20	3,85±1,40	+0,8±3,80
ФСГ-РИА	3,82±0,81	4,97±2,05	+1,16±1,21	3,47±1,81	-0,36±0,71
ЛГ-РТГА	11,20±3,04	17,89±5,60	+6,69±6,28	16,78±6,90	+5,58±5,80

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия в сравнении с базальным уровнем.

Через 30 мин после введения релефакта наблюдалось незначительное повышение концентрации ЛГ и ФСГ в крови по сравнению с исходным уровнем. Через 2 ч после инъекции ЛГ-РГ уровень гонадотропинов соответствовал их базальному содержанию.

При клинически диагностированном ГГII базальный уровень ЛГ и ФСГ в плазме крови очень варьировал, а в целом по группе не отличался достоверно от нормы. Прием НФ или введение релефакта не сопровождался каким-либо заметным изменением средних величин содержания гормонов в крови во все исследованные сроки тестирования. С учетом базального содержания гонадотропинов в крови больные с ГГII были разделены на 2 подгруппы — со сниженным по сравнению со здоровыми лицами исходным уровнем гонадотропинов и нормальным или умеренно повышенным их содержанием. В обеих подгруппах достоверной гонадотроп-

ной реакции гипофиза в ответ на прием НФ или введение релефакта отмечено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с ГГII резервы гонадотропной функции гипофиза истощены. В качестве причины повышенного уровня иммунореактивного ЛГ и ФСГ можно допустить, что у этих больных замедлен метаболизм гонадотропных гормонов (увеличивается время нахождения в крови) или, что более вероятно, изменена структура их молекулы, что ведет к уменьшению биологической активности.

У лиц с ГГНГ базальный уровень гормонов в крови был неоднородным. В среднем по группе содержание ЛГ соответствовало таковому у больных с ГГI, а содержание ФСГ — у больных с ГГII. Реакция ЛГ и ФСГ на НФ и релефакт отсутствовала.

Таким образом, сравнительное изучение гонадотропных резервов при помощи проб с

Таблица 2

Содержание гонадотропинов (в МЕ/л) в крови здоровых лиц и больных с различными формами гипогонадизма при проведении проб с НФ и релефактом

Гормон	НФ		Релефакт		
	день тестирования		время тестирования, мин		
	0	5-й	0	30	120
Здоровые					
ЛГ	8,7±1,72	8,4±1,53	9,3±1,67	18,4±2,11*	9,9±0,96
ФСГ	2,8±0,58	2,6±0,63	2,4±0,55	3,5±0,85	3,6±0,88
ГГI					
ЛГ	28,1±9,90	24,5±8,18	33,0±8,70	44,7±12,30	34,1±7,20
ФСГ	11,8±4,35	13,6±4,03	14,0±5,71	23,8±8,86	18,0±7,96
ГГII					
ЛГ	17,8±5,67	17,8±6,00	13,5±4,16	14,9±2,54	9,1±1,70
ФСГ	5,3±1,32	5,2±1,89	4,2±0,78	5,2±1,04	4,1±0,58
ГГНГ					
ЛГ	27,9±20,80	24,3±21,10	17,6±14,70	13,1±3,20	10,5±1,67
ФСГ	6,7±5,90	7,8±5,48	4,0±2,18	4,9±1,50	3,9±1,00

НФ и релефактом позволило установить особенности гонадотропной функции в норме и при различных формах гипогонадизма. Воздействие НФ в течение 5 дней заметно не изменяло уровень ЛГ и ФСГ в крови. Имевшие место сдвиги в их содержании у отдельных обследованных лиц существенного значения для диагностики не имеют. В этой связи заслуживают внимания результаты определения содержания гонадотропинов в суточной моче при 3- или 5-дневном варианте применения НФ. У здоровых лиц суточная экскреция ЛГ и ФСГ возрастает в 1,5—2 раза. У больных с ГГ I она увеличивается в 1,4—1,7 раза, а у больных с ГГ II не изменяется. При ГГ I при помощи проб с НФ удается выявить скрытые гонадотропные резервы и тем самым уточнить форму патологии. Изменения экскреции гонадотропинов под влиянием НФ в норме и при гипогонадизме соответствуют характеру изменения гонадотропинов в крови при введении релефакта, что свидетельствует о равной информативности обеих проб для дифференциальной диагностики различных форм гипогонадизма. При этом в первом случае наиболее показательным является определение содержания гонадотропинов в суточной моче, во втором — в крови. Для определения гонадотропинов в ацетоновых экстрактах суточной мочи пригоден как РИА, так и иммунологический с использованием реакции торможения пассивной гемагглютинации. Предпочтение следует отдать РИА вследствие простоты его постановки.

В связи с неинвазивностью и большей доступностью проба с НФ рекомендуется как альтернативная пробе с введением ЛГ-РГ.

Выводы

1. У здоровых лиц мужского пола и больных с ГГ I введение релефакта сопровождается через 30 мин увеличением содержания гонадотропинов в плазме крови в 1,7 раза и более. У больных с ГГ II реакция на релефакт отсутствует.

2. У здоровых и больных с ГГ I на 3-й и 5-й дни теста с введением НФ наблюдается увеличение суточной экскреции ЛГ с мочой в 1,5 раза и более на фоне соответственно нормального или повышенного ее уровня. При ГГ II базальный уровень экскреции ЛГ снижен и после приема НФ не изменяется.

3. Для оценки результатов пробы с НФ по суточной экскреции ЛГ с мочой в равной мере пригодны РИА и метод торможения реакции агглютинации эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беникова Е. А., Резников А. Г., Златник А. А., Демченко В. Н. Способ дифференциальной диагностики вторичного гипогонадизма и задержанного полового развития. А. с. 124946 СССР // Открытия.— 1986.— № 29.
2. Беникова Е. А., Резников А. Г., Златник А. А., Демченко В. Н. Функциональная проба с хорионическим гонадотропином в дифференциальной диагностике задержанного полового развития и гипогонадизма у лиц мужского пола: Информ. письмо.— Киев, 1987.— Вып. 1.
3. Резников А. Г., Демченко В. Н., Ягупольский Л. М. и др. А. с. 552962 СССР // Открытия.— 1977.— № 13.— С. 15.
4. Резников А. Г., Беникова Е. А., Демченко В. Н. // Радиол. журн.— 1978.— № 5.— С. 687—691.
5. Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1985.— № 2.— С. 15—18.
6. Резников А. Г., Варга С. В., Боярская О. Я. и др. // Там же.— № 3.— С. 26—29.
7. Скородок Л. М., Савченко О. И. Нарушение полового развития у мальчиков.— М., 1984.
8. Amendt P. // Pädiat. u. Grenzgeb.— 1988 — Bd 27, N 3.— S. 185—195.
9. Freischem C. W., Melms R., Niechlag E. // Acta endocr. (Kbh.).— 1985.— Vol. 99, Suppl. 246.— P. 9—12.
10. Gossage A., Punnan S. // Postgrad. med. J.— 1985.— Vol. 61, N 7.— P. 195—200.
11. Patrisc C. J., Hermanussen M., Sipple W. // J. clin. Endocr.— 1985.— Vol. 60, N 6.— P. 1196—1203.
12. Wide L., Gemrell C. // Acta endocr. (Kbh.).— 1961.— Vol. 37.— P. 445—449.

Поступила 27.05.92

A. G. Reznikov, S. V. Varga, V. N. Demchenko, O. Ya. Boyarskaya — EVALUATION OF GnRF AND NIFTOLIDE TESTS USED IN THE DIAGNOSIS OF MALE HYPOGONADISM

Comparative analysis with an antiandrogen niftolide and synthetic GnRF was carried out in 22 normal subjects, 14 patients with primary and 20 ones with secondary hypogonadism, and in 5 patients with clinical signs of gonadal insufficiency and obscure diagnosis in order to elucidate the pituitary gonadotropin reserves. Blood plasma and daily urine gonadotropin levels were measured. Changed gonadotropin excretion under the effect of niftolide in health and hypogonadism was in line with changed gonadotropin level in the blood after RF administration, this indicating a similar informative value of both tests for the differential diagnosis of various hypogonadism forms. In the first case measurements of blood gonadotropin were more informative, in the second daily urine analysis. Niftolide test, noninvasive and readily available, is recommended as an alternative test with RF administration.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.453-008.61-06:616.453-008.6-07

Т. Ф. Брехуненко, А. Р. Габуня, Р. Г. Илатовская, С. Н. Сазонова,
С. С. Ефуни, Л. В. Бельченко

СОЧЕТАНИЕ В ОДНОЙ СЕМЬЕ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО — КУШИНГА

Кафедра эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов), Институт иммунологии (дир. — член-корр. Р. М. Хайтов), Клиническая больница № 119 (главный врач — проф. Р. М. Алонов), Москва

В последнее время установлена связь многих заболеваний с определенными антигенами HLA. Относительный риск заболеваемости при этом имеет значительные колебания, но и в тех случаях, когда он невысок, HLA-типирование позволяет выделить группы риска [10]. Последнее справедливо для таких заболеваний, как сахарный диабет I типа, болезнь Аддисона. Для простой вирильной формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) — заболевания, передающегося по аутосомно-рецессивному типу [5], установлена ассоциация с антигенами B14, Bw51 системы HLA [11, 12].

В доступной литературе мы не встретили сообщения о сочетании в одной семье болезни Иценко — Кушинга (БИК) и ВДКН. Такой случай наблюдался в нашей практике. Приводим сведения из истории болезни.

Мать Б. В., 52 года. Впервые БИК диагностирована в 1977 г. (в возрасте 38 лет) на основании жалоб на резкую слабость, прибавку в массе 40 кг за 1 год с преимущественным отложением жира в области плечевого пояса, живота, прекращение менструаций, повышение артериального давления. По месту жительства в различные время проводилась терапия парлоделом 7,5 мг/сут в течение месяца, хлоридом до 5 г/сут в течение года без стойкого положительного эффекта. Заболевание протекало торпидно. К моменту госпитализации в клинику ММА сформировались стероидный диабет, остеопороз поясничного отдела позвоночника, электролитно-стероидная миокардиодистрофия, осложненная мерцательной аритмией.

Гинекологический анамнез: менструации установились с 14 лет, с 38 лет — аменорея. Беременностей четыре. В 1970 г. родоразрешение путем кесарева сечения, родился мальчик. В 1974 г. родоразрешение через естественные родовые пути, родилась девочка. Во время последней беременности проводилась терапия массивными дозами прогестерона.

При осмотре обнаружены сухие, истонченные кожные покровы, матронизм, трофические язвы на голенях, тоны сердца приглушены, аритмичны. Частота сердечных сокращений 96 в минуту. Артериальное давление 160/100 мм рт. ст.. Язык влажный, живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, рост 156, масса тела 86 кг.

Лабораторные исследования: Hb 16,6 г/л, эр. $5,6 \cdot 10^{12}/л$. Гликемический профиль: 7 ч — 10,0 ммоль/л, 13 ч — 12,6 ммоль/л, 16 ч — 10,2 ммоль/л, 20 ч — 13,8 ммоль/л, 23 ч — 13,8 ммоль/л. В моче глюкозурия, кетоновых тел нет, протеинурия 0,2%, лейкоцитурия. Экскреция 17-КС 37,5 мкмоль/сут (норма 17,4—55 мкмоль/сут). Большая дексаметазоновая проба положительная, при этом экскреция 11-ОКС снизилась с 676,6 до 78,1 мкмоль/сут, т. е. более чем в 8 раз. ЭКГ: мерцательная аритмия с неправильным коэффициентом проведения, рубцово-очаговые изменения в области верхушки, задней и боковой стенок левого желудочка.

Компьютерная томография надпочечников: правый надпочечник 50×25 мм, левый 21×25 мм, форма неправильная, контуры размытые, структура неоднородная. На компьютерной томограмме головного мозга очаговых изменений плотности не выявлено, срединные структуры не смещены.

Сын Б. А., 22 года, ВДКН, простая вирильная форма диагностирована в 4-летнем возрасте (в 1974 г.) на основании признаков преждевременного полового созревания

по изосексуальному типу, повышенной экскреции 17-КС, размеры текстикул соответствовали паспортному возрасту. До 1988 г. большой периодически принимал преднизолон в дозе 10 мг/сут под контролем экскреции 17-КС. На основании последнего наблюдения в сентябре 1989 г. больной находится в состоянии компенсации.

Дочь Б. Н., 18 лет. При рождении масса тела 3000 г, рост 52 см. В возрасте 2 лет (1976 г.) на основании гипертрофии клитора, роста волос на лобке, наличия ВДКН у брата, повышенной экскреции 17-КС диагностирована ВДКН, простая вирильная форма, проведена феминизирующая пластика наружных гениталий. Заместительная терапия преднизолоном в дозе 10 мг/сут проводилась до 6 лет (большая самостоятельно прекратила принимать препарат). До 12 лет самочувствие удовлетворительное. Девочка была выше сверстников, имела избыточную массу тела, интеллектуальное развитие соответствовало возрасту. С 12 лет беспокоит рост волос на подбородке, по белой линии живота. По поводу прогрессирования вирильного синдрома назначена терапия глюкокортикоидами, которая проводилась нерегулярно, без контроля экскреции 17-КС. Имелись признаки передозировки глюкокортикоидов — периодические подъемы артериального давления до 170 мм рт. ст. (рабочее давление 120/80 мм рт. ст.), сопровождающиеся головной болью в области затылка, множественные багровые стрии.

В 1990 г. на компьютерной томограмме надпочечников было обнаружено их увеличение (правый 50×32×45 мм, левый 50×32×48 мм). В левом надпочечнике округлое образование 37,4 мм с четкими контурами и плотностью жировой ткани.

Тестостерон сыворотки 11,1 нмоль/л (норма 0,7—2,5 нмоль/л). Большая дексаметазоновая проба положительная, экскреция 17-КС снизилась с 110,7 до 24,5 мкмоль/сут.

На основании данных компьютерной томографии, повышенного содержания тестостерона, прогрессирования вирильного синдрома, не поддающегося терапии глюкокортикоидами, заподозрена вторичная аденома левого надпочечника на фоне его гиперплазии.

24.02.91 выполнена левосторонняя адреналэктомия с раздельной перевязкой сосудов надпочечника (хирург — ассистент кафедры хирургических болезней № 1 лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова Н. С. Кузнецов).

Морфологическое исследование удаленного надпочечника (консультант — доцент кафедры патологической анатомии ММА им. И. М. Сеченова О. В. Зайратьянц). Макропрепарат: сохранена типичная для левого надпочечника форма полулунная, размеры: вертикальный — 8 см, поперечный — 5 см, переднезадний 1,5 см, на разрезе желтого цвета с узкими серыми прослойками. Толщина коры надпочечника 0,5 см.

Гистологическое исследование: светлоклеточная аденома надпочечника на фоне гиперплазии пучковой и сетчатой зон его коры. Клетки опухоли формируют анстомозирующие тяжи, реже ячейки; имеются участки, имитирующие пучковую и сетчатую зоны коры надпочечника. В ряде ячеек, ближе к центру, встречаются группы темных клеток с эозинофильной цитоплазмой. Вокруг сосудов и, реже, среди тяжелой опухолевой клеток — очаговые лимфоидные инфильтраты. Опухоль окружена соединительнотканной капсулой, ее строма местами представлена широкими тяжами соединительной ткани, фрагментирующими опухоль на дольки равной вели-

чины. Кора надпочечника умеренно гиперплазирована, в основном за счет пучковой и сетчатой зон, преобладают светлые клетки с пенистой цитоплазмой, содержащие много липидов.

После операции назначена заместительная терапия преднизолоном 7,5 мг/сут, дексаметазоном 0,25 мг/сут. В результате приостановился рост волос на подбородке и по белой линии живота, больная похудела на 6 кг, нормализовалось артериальное давление.

При проведении HLA-типирования у матери обнаружено наличие антигенов A28, B8, DR6, DQ1/A9, B26, DR4, у дочери — A28, B8, DQ1/A10, DR3. В литературе, посвященной исследованию ассоциации БИК и антигенов HLA, отмечается частое присутствие антигенов A9, A23, A26, B8, B12, W22, W27 [1–4, 6, 7], A11, DR4, DR3 [9, 10]. По последним данным, антиген A10, ранее относимый к антигенам, ассоциированным с БИК [1, 2, 4, 11], чаще встречается при кортикостероме [8]. Сопоставляя с данными литературы результаты HLA-типирования в наших исследованиях, нужно отметить присутствие антигенов A9 и DR4, характерных для БИК у матери. Как у матери, так и у дочери имеется антиген B8, распространенный у больных с аутоиммунными нарушениями [9]. Наличие этого антигена повышает риск развития стероидного диабета у больных БИК [2], что соответствует нашему наблюдению. В то же время нет оснований говорить о закономерном сочетании в одной семье БИК и ВДКН, так как оба заболевания достаточно широко распространены [5], вероятно, это совпадение случайно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко А. Б. // Вопросы эндокринологии.— М., 1986.— С. 18–21.
2. Андрусенко А. Б. // Там же.— М., 1988.— С. 17–20.
3. Андрусенко А. Б. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов.— Ташкент, 1989.— С. 392.
4. Андрусенко А. Б., Донсков И. С. // Вопросы эндокринологии.— М., 1989.— С. 22–28.
5. Балаболкин М. И. Эндокринология: Учеб. пособие.— М., 1989.
6. Ефуни С. С., Полозкова Н. И., Полянская С. С. и др. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов.— Ташкент, 1989.— С. 451.
7. Ефуни С. С., Полянская С. С., Дедов И. И. и др. // Современные методы лечения и профилактики сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы.— Душанбе, 1989.— С. 25–28.
8. Зарецкая Ю. М., Андрусенко А. Б. // Всероссийский съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов.— Челябинск, 1991.— С. 249.
9. Иммунология / Под ред. У. Пола: Пер. с англ.— М., 1987.— 88.— Т. 1–2.
10. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Йегера: пер. с нем.— 2-е изд.— М., 1990.— Т. 2.
11. Кузнецова А. М. // Педиатрия.— 1989.— № 11.— С. 32–38.
12. Willer W. L. // J. Pediat.— 1987.— Vol. 3, N 1.— P. 1–17.

Поступила 26.02.93

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е. К. ЛЕТОВА, Н. Т. СТАРКОВА, 1993

УДК 616.74-007.61-06:[616.153.915-008.61+616.154:577.175.722]-008.61]-036.1-07

Е. К. Летова, Н. Т. Старкова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЛИПОДИСТРОФИИ

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии (зав. — член-корр. РАМН Е. И. Соколов) Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

Имеется немало сообщений [2, 6, 7] о клинической картине синдрома генерализованной липодистрофии (СГЛ). Поскольку СГЛ является достаточно редким эндокринно-обменным заболеванием, известны случаи диагностических ошибок, что можно объяснить недостаточной информированностью терапевтов и эндокринологов о многообразии проявлений СГЛ. В настоящей статье мы хотим обратить внимание читателей на наиболее часто встречающиеся диагностические ошибки, с которыми нам приходилось сталкиваться на протяжении длительного времени наблюдения за больными СГЛ.

Как правило, диагностика этого синдрома не вызывает затруднений. Внешний вид больных достаточно характерен: исчезновение подкожного жирового слоя на большей части поверхности тела в сочетании с истинной гипертрофией скелетной мускулатуры и отсутствием дефицита массы тела (рис. 1, 2). В крови больных выявляются значительная гиперлипидемия, выраженное повышение содержания инсулина и весьма часто — инсулинрезистентная гипергликемия. Подробно клиническая картина СГЛ описана нами ранее [5]. Будучи синдромом, в основе которого лежат нарушения нейроэндокринной регуляции всех видов метаболизма, СГЛ затрагивает в различной степени деятельность большинства эндокринных желез, что так или иначе находит отражение в клинической картине заболевания.

Наиболее часто приходится дифференцировать СГЛ и акромегалию. Действительно, оба эти состояния имеют общие проявления, которые обусловлены преобладанием в организме больных СГЛ и акромегалией анаболических процессов над катаболическими. К таким проявлениям следует отнести часто встречающиеся при СГЛ и акромегалии умеренный прогнатизм, утолщение всех слоев дермы, затылочную кожную складку, висцеро- и флебомегалию, гиперлипидемию,

нарушение толерантности к глюкозе. У некоторых больных в период манифестации СГЛ и акромегалии отмечается возобновление роста. В то же время причины гиперанализма у больных СГЛ и акромегалией различны. При акромегалии он обусловлен гиперпродукцией гормона роста, а у больных СГЛ — хронической эндогенной гиперпродукцией инсулина. Однако в отличие от акромегалии для СГЛ характерны следующие особенности. Прогнатизм и гипертрофия кистей при СГЛ никогда не достигают такой степени, как при акромегалии. Гиперлипидемия у больных СГЛ, напротив, выражена значительно сильнее. Базальное содержание соматотропина при СГЛ всегда в пределах нормы. Кроме того, введение тиролиберина больным СГЛ не вызывает выброса гормона роста в периферический кровоток, как это имеет место при акромегалии.

У нас также имеется несколько наблюдений, когда больным СГЛ ошибочно ставился диагноз болезни Иценко — Кушинга (БИК) [3]. В двух случаях неправильная диагностика привела к односторонней адреналэктомии, что, естественно, усугубило течение основного заболевания. Диагностические ошибки в описываемых случаях обусловлены тем, что при СГЛ, как и при БИК, имеют место матронизм, повышение артериального давления (АД), нарушение толерантности к глюкозе, отдельные признаки вирилизации. Тем не менее причины возникновения этих симптомов у больных СГЛ и БИК неодинаковы. Так, матронизм при СГЛ связан с тем, что способность депонировать нейтральные жиры сохраняется у больных в адипоцитах, расположенных только в области лица, шеи и надключичных впадин, а все остальные жировые депо опустошаются. В условиях повышенного липогенеза в печени сохранившиеся адипоциты избыточно накапливают триглицериды, что и обуславливает столь характерный для многих больных СГЛ матронизм. С гиперлипиде-

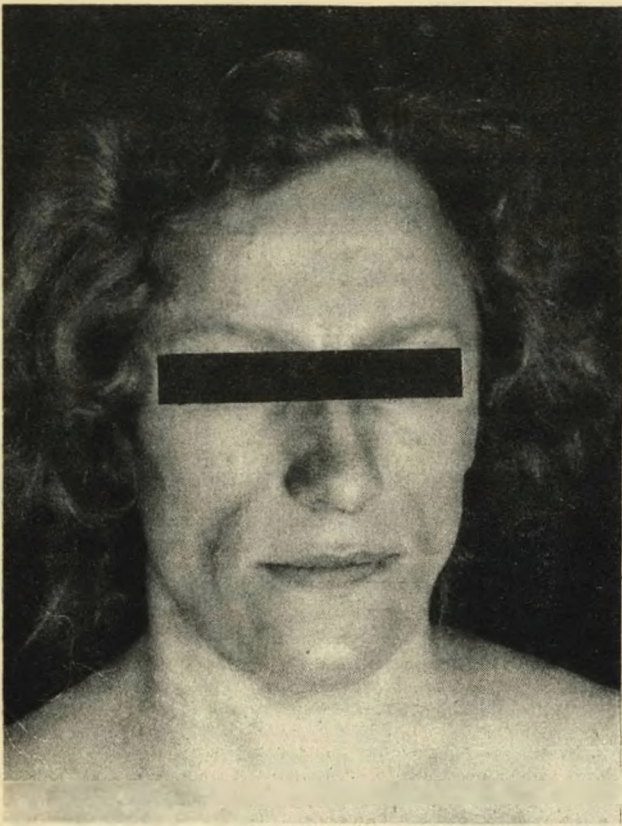


Рис. 1. Больная СГЛ. Уменьшение подкожной жировой клетчатки на лице.

мией связана и возникающая при СГЛ резистентность к гипогликемическому действию инсулина, приводящая в итоге к нарушению углеводного обмена. В то же время при БИК контринсулярные эффекты обусловлены избыточным количеством глюкокортикоидов. Гипертензия у больных СГЛ развивается из-за присущего данному заболеванию системного артериосклероза вследствие чрезмерного разрастания гладкомышечных элементов в сосудистой стенке под влиянием хронической гиперинсулинемии. В то же время гипертензия у больных БИК обусловлена главным образом водно-электролитными нарушениями вследствие гиперпродукции минералокортикоидов. Явления вирилизации при СГЛ имеют яичниково-происхождение, в то время как у больных БИК они связаны с избыточным синтезом андрогенов надпочечниками.

При проведении дифференциальной диагностики между СГЛ и БИК необходимо обратить внимание на следующие моменты. Для СГЛ характерна мышечная гипертрофия, особенно конечностей. БИК, напротив, свойственны уменьшение мышечной массы и гипотрофия мышц конечностей. Кожа при СГЛ гладкая, чистая, имеют место гипертрофия дермы, утолщение затылочной кожной складки как проявление висцеромегалии. У больных БИК кожные покровы вследствие белковой дистрофии истончены, очень характерны стрии, усиление сосудистого рисунка, гнойничковые поражения волосных фолликулов. Характерным дифференциально-диагностическим признаком является отсутствие остеопороза костей позвоночника при СГЛ и его обязательное присутствие в развернутой клинической картине БИК. СГЛ не свойственна гиперплазия коркового слоя надпочечников, характерная для БИК и выявляемая при пневмосупраренографии, компьютерной томографии и ультразвуковом исследовании (УЗИ) надпочечников. Наиболее точным критерием для дифференциальной диагностики СГЛ и БИК следует считать определение содержания кортизола в плазме крови или суточную экскрецию его метаболитов с мочой. У больных СГЛ эти показатели в норме, а при БИК они значительно повышены.

В отдельных случаях необходимо проведение дифференциальной диагностики между СГЛ и декомпенсированной формой инсулинозависимого сахарного диабета (ИЗСД). При этом у больных диабетом в состоянии тяжелой декомпенсации может почти полностью исчезнуть подкожный жировой слой, что и является причиной диагностических ошибок. К общим для обоих заболеваний признакам следует отнести и значительную потребность в экзогенном инсулине у отдельных больных СГЛ и

при декомпенсированном сахарном диабете. В первом случае необходимость введения очень больших доз инсулина постоянна и связана с гиперлипидемией, которая может приводить к очень значительной периферической инсулинорезистентности. Во втором случае суточная доза вводимого инсулина существенно возрастает только на период декомпенсации углеводного и жирового обмена в связи с появлением гиперкетонемии. Основным дифференциально-диагностическим признаком СГЛ в отличие от декомпенсированной формы ИЗСД является отсутствие кетоацидоза, несмотря на имеющиеся у отдельных больных СГЛ значительную гипергликемию и глюкозурию до 200 г в сутки. При этом больные находятся в удовлетворительном состоянии. Для СГЛ в целом не характерен дефицит массы тела, несмотря на распространенную липодистрофию; это объясняется превалированием анаболических процессов. Напротив, при декомпенсированном ИЗСД усиление катаболизма приводит к значительной потере массы тела. При СГЛ, как правило, не наблюдается полиурии и полидипсии, столь типичных для декомпенсированной формы диабета.

Нами наблюдалась больная СГЛ, которой по месту жительства был установлен диагноз инсулиномы и была проведена ручная ревизия поджелудочной железы с целью обнаружения опухоли из β -клеток [3]. При ревизии инсулинома не обнаружена, а выявлена гиперплазия островковой ткани всех отделов поджелудочной железы. Причиной диагностической ошибки в данном случае послужили частые гипогликемии, спонтанно возникавшие у больной. Этот клинический признак весьма характерен для СГЛ, особенно в его начальной стадии, и обусловлен хронической функциональной гиперинсулинемией. Гипогликемические состояния при СГЛ, как и при инсулиноме, возникают обычно после физической нагрузки, при больших промежутках времени между приемами пищи, иногда — без видимой причины. В то же время при СГЛ гипогликемии обычно нетяжелые, без потери сознания, купируются приемом углеводов, не требуют внутривенного введения глюкозы. Проба с толбутамидом (растиномом) у больных СГЛ в отличие от больных с инсулиномой отрицательна, триада Уиппла отсутствует. По мере прогрессирования СГЛ в связи с постепенным развитием периферической резистентности к инсулину частота возникновения гипогликемических приступов снижается. Это отличает больных СГЛ от больных

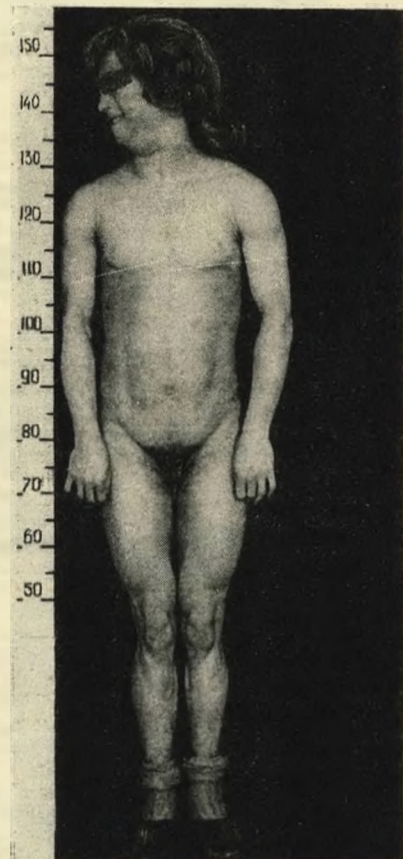


Рис. 2. Внешний вид больной СГЛ.

с инсулиномой, у которых частота и степень тяжести гипогликемий с течением времени, напротив, возрастают.

Значительная гиперпродукция инсулина в организме женщин с СГЛ приводит к развитию стромального текоматоза яичников, что вызывает усиление в них синтеза андрогенов. Клинически гиперандрогения проявляется симптоматикой синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). У больных возникают гирсутизм, увеличение менструального цикла с укорочением лютеиновой фазы, в тяжелых случаях появляются стойкая аменорея, бесплодие, признаки вирилизации. Больные жалуются на головную боль, периодическое повышение АД. При УЗИ органов малого таза и пневмопельвиографии определяются увеличенные в размерах кистозно-измененные яичники колбасовидной формы. В крови обнаруживается повышенное количество тестостерона, возрастает экскреция с мочой 17-кетостероидов. По нашим данным, признаки гиполутинизма различной степени выраженности обнаруживаются приблизительно у 45 % больных СГЛ. У 25 % больных нами отмечалась крайняя степень СПКЯ, что потребовало оперативного лечения [1]. Совершенно аналогичный симптомокомплекс имеется при синдроме Штейна — Левентала (идиопатический СПКЯ). В этой связи, а также из-за высокой распространенности СПКЯ среди больных СГЛ некоторые авторы, в частности В. Г. Баранов и соавт. [4], считают СГЛ разновидностью синдрома Штейна — Левентала. Мы не можем согласиться с этим мнением, считая, что овариальный поликистоз при данном заболевании носит вторичный характер и обусловлен хронической эндогенной гиперинсулинемией.

Провести дифференциальный диагноз между синдромом Штейна — Левентала и СГЛ помогают характерный внешний вид (генерализованная липодистрофия, мышечная гипертрофия), а также выраженные нарушения показателей обмена веществ у больных СГЛ. При синдроме Штейна — Левентала иногда имеют место инсулинорезистентность и гиперлипидемия, но они никогда не достигают столь значительной степени, как при СГЛ. Кроме того, у молодых больных СГЛ часто отмечаются тяжелая гипертензия и ишемическо-метаболические изменения миокарда, что нехарактерно для синдрома Штейна — Левентала.

Иногда возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между СГЛ и гиперфункцией щитовидной железы. Дело в том, что для СГЛ характерно повышение основного обмена. При этом, однако, функция щитовидной железы у больных не нарушается [3, 8]. Клинически повышение основного обмена при СГЛ проявляется усилением аппетита на фоне отсутствия увеличения массы тела, гипертермией и потливостью, особенно после приема пищи. В ряде случаев у больных отмечаются признаки перевозбуждения — повышенный эмоциональный фон, блеск глаз, нарушение сна. Все это в сочетании с незначительным увеличением щитовидной железы в контексте общей висцеромегалии может имитировать клинику гипертиреоза. Однако причины повышения основного обмена при СГЛ совершенно отличны от таковых при тиреотоксикозе. Гиперметаболизм у больных СГЛ обусловлен усиленным окислением углеводов и липидов и является единственным возможным путем утилизации их избыточного количества, так как при данном заболевании организм в большой степени лишен способности запастись подкожный жир, который является одной из основных точек накопления энергии углеводов, происходящего после каждого приема пищи. В то же время при гипертиреозе гиперметаболизм возникает вследствие специфических эффектов избытка тиреоидных гормонов. Дифференциальный диагноз между СГЛ и гипертиреозом проводится на основании нормальных показателей функциональных тестов щитовидной железы и содержания тиреоидных гормонов в крови. Следует также обратить внимание на характерный внешний вид больных СГЛ, типичные для них гормонально-метаболические нарушения, отсутствие дефицита массы тела, чего не наблюдается при гиперфункции щитовидной железы.

Последним заболеванием, с которым при СГЛ достаточно часто приходится проводить дифференциальную диагностику, является синдром Барракера — Симонса. Это родственное СГЛ состояние, имеющее с ним ряд общих клинических черт. Этиология обоих синдромов неизвестна. Оба заболевания имеют в своей основе неспособность адипоцитов накапливать нейтральные жиры, что приводит к липодистрофии с последующим развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Однако в отличие от СГЛ при синдроме Барракера — Симонса липодистрофия имеет место только на верхней половине тела (лицо, руки, грудная клетка, передняя брюшная стенка до талии). Ниже талии, напротив, подкожная жировая клетчатка развита избыточно и напоминает у большинства больных реитусное ожирение. В результате можно провести дифференциальный диагноз уже по характерному внешнему виду боль-

ных. Кроме того, при синдроме Барракера — Симонса обмен веществ находится в сбалансированном состоянии. Поэтому для него нетипичны метаболические расстройства, чрезмерная гиперинсулинемия, гипертензия и признаки гиперанابолизма.

Таким образом, на примере дифференциальной диагностики СГЛ мы попытались показать многообразие клинико-метаболических и гормональных нарушений, возникающих при данном заболевании. Несмотря на то что СГЛ к настоящему времени подробно описан, до сих пор не выявлено диагностического критерия, специфичного для данного синдрома. Диагноз СГЛ по-прежнему ставится на основании совокупности ряда клинико-биохимических признаков, что способствует диагностическим ошибкам при атипичных формах заболевания. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза СГЛ для разработки доступных патогномоничных диагностических показателей и их последующего внедрения в клиническую практику. Это позволит сделать диагностику СГЛ более качественной и определить истинную распространенность данного синдрома.

В качестве иллюстрации приводим наблюдение.

Больная Н. Поступила в клинику в возрасте 19 лет. Предполагаемая причина заболевания — наследственность (внешне похожа на бабушку по линии отца). Заболела в возрасте 11 лет, когда постепенно начала перераспределяться подкожная жировая клетчатка по типу гипермускулярной липодистрофии. Тогда же появились частая головная боль, гипертермия после приема пищи. Менструации с самого начала (14 лет) нерегулярные, с 17 лет стойкая аменорея. К этому времени сформировалась клиническая картина овариальной гиперандрогении. С 18 лет транзиторная гипергликемия на фоне возникших в более ранний период приступов гипогликемии.

При осмотре рост 174 см, масса тела 76 кг. Телосложение по типу «Геркулеса» с избыточным отложением жира в области лица и надключичных впадин. Выраженный гипертрихоз, гирсутизм, низкий голос; субатрофия молочных желез. Показатели сердечно-сосудистой системы без изменений, за исключением умеренного повышения АД до 150/85 мм рт. ст. Печень увеличена на 3 см, болезненная при пальпации. Неврологический статус без особенностей. Щитовидная железа увеличена до II степени без признаков нарушения функции. Краниография: усиление сосудистого рисунка сводов черепа, гиперпневматизация пазухи основной кости. ЭЭГ: диффузные изменения биоритмики коры больших полушарий дизритмического характера с признаками дисфункции мезодиацфальной области мозга. Гликемическая кривая: 6,1—11,7—8,9 ммоль/л. Содержание инсулина в тех же точках: 110—300—250 мкЕД/мл (выраженная гиперинсулинемия). Биохимическое исследование крови: холестерин 6,8 ммоль/л; НЭЖК 1,50 ммоль/л, триглицериды 2,72 г/л (значительная гиперлипидемия); АЛТ 125 ед; АСТ 130 ед., повышение содержания общего белка до 94 ммоль/л; остальные показатели без патологии. В клиническом анализе крови гиперэритроцитоз (158 г/л), эритроцитоз (4,92·10¹²/л). Содержание тестостерона в плазме 18,2 ммоль/л. Содержание в плазме СТГ и пролактина, а также суточная экскреция 17-ОКС с мочой в норме. Заключение окулиста: признаки спастической ангиопатии сетчатки.

Специфического диагностического критерия для СГЛ пока не существует. Поэтому при постановке диагноза мы использовали совокупность данных анамнеза (наследственный характер заболевания) и обследования больной: наличие выраженной гиперинсулинемии, сопровождающейся признаками гиперанаболизма (гипермускулярный синдром, повышение в крови уровня общего белка, гемоглобина) на фоне нормальных показателей СТГ; значительной гиперлипидемии и отсутствия подкожной жировой клетчатки на большей части поверхности тела; признаков повышения основного обмена; транзиторной гипергликемии. На основании изложенного выше, а также других данных больной был поставлен диагноз: СГЛ; вторичная овариальная гиперандрогения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн М. Э., Летова Е. К., Старкова Н. Т. и др. // Сов. мед. — 1988 — № 5. — С. 102—106.
2. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991. — С. 485—492.
3. Летова Е. К. Клинико-гормонально-метаболические взаимоотношения при синдроме генерализованной липодистрофии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
4. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. В. Г. Баранова. — Л., 1977. — С. 184—186.

5. Старкова Н. Т., Летова Е. К. // Клин. мед.— 1993.— № 3 — С. 65—67.
6. Endocrinology / Ed. L. De Groot.— Philadelphia, 1989.— Vol. 2.— P. 1400—1407.

7. Lieberman-Leigh S., Davis J. // J. roy. Soc. Med.— 1984.— Vol. 77.— P. 246—248.
8. Soler N. G., Wortsman J., Chopra I. // Metabolism.— 1982.— Vol. 31 — P. 19—24.

Поступила 28.01.93

◆ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ САМОКОНТРОЛЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-008.64-085

Е. А. Длугач, Г. Ф. Александрова, Г. А. Мельниченко

ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, кафедра эндокринологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Обучению больных гипотиреозом придается особое значение, что связано с необходимостью пожизненной заместительной терапии, контроль за адекватностью которой без активного участия самого пациента невозможен.

В то же время работа с подобными больными крайне осложняется неизбежными при декомпенсации данного заболевания особенностями функции центральной нервной системы. Нарушения в эмоционально-личностной сфере варьируют от апатии, безразличия к окружающему, снижения способности концентрировать внимание до выраженной гипотиреоидной энцефалопатии, сопровождающейся резким замедлением умственных процессов и снижением интеллекта, что отнюдь не способствует обучению. Все это заставляет в запущенных случаях ограничиваться во время первой беседы убеждением в необходимости скорейшего начала лечения, откладывая все прочие вопросы на более поздний период.

В менее тяжелых случаях, однако, может потребоваться немедленное обсуждение с больным основных принципов лечения гипотиреоза и контроля за состоянием здоровья для того, чтобы повысить эффективность последующего амбулаторного лечения. При этом во время первой встречи не обязательно затрагивать все вопросы, которые обычно встают на том или ином этапе лечения, так как главная задача врача в этот момент — внушить больному, что он должен принимать лекарственные средства и через определенные промежутки времени консультироваться со специалистом.

Хотя очевидно, что заместительная терапия при первичном гипотиреозе в подавляющем большинстве случаев назначается пожизненно, тем не менее иногда представляется психологически более оправданным отложить обсуждение этого вопроса на более поздний срок. К сожалению, лечение в значительной степени затрудняется действием таких факторов, как нежелание принимать любые «гормональные» препараты, недостаточно ответственное отношение к выполнению рекомендаций по их приему.

В связи с этим следует начинать работу с пациентом с объяснения того, что тироксин — жизненно необходимое для нормального функционирования организма вещество и в норме вырабатывается щитовидной железой в требуемых количествах; если же по какой-либо причине его образование понижено, то вводимый извне препарат всего лишь восполняет недостаток собственного гормона. Кроме того, больной должен уяснить себе, что препарат следует принимать регулярно, ни в коем случае не пропуская приемов. Очень важно убедить его в том, что хорошее всасывание тирокина осуществляется лишь при условии, если таблетка принимается с утра натощак не позднее, чем за полчаса до завтрака. Однако при наличии гастрита и плохой переносимости препарата можно перенести прием на 20—30 мин после завтрака.

Больных гипотиреозом следует предупреждать об опасности слишком быстрого повышения дозы лекарств и приема доз, превышающих назначенные. Вследствие того что терапию тирокином начинают с небольших доз (обычно 25—50 мкг в сутки) и наращивание дозы осуществляется достаточно медленно, на протяжении 2—3 мес, особенно у пациентов пожилого возраста или с нарушением сердечной деятельности, а также при тяжелом, длительно существующем гипотиреозе, желательно обучить больного самостоятельно контролировать состояние своего здоровья, правильно оценивать, регрессируют ли

симптомы гипопункции щитовидной железы на фоне лечения.

Существенное субъективное улучшение самочувствия достигается не раньше, чем через 2 нед от начала лечения, при этом первыми признаками эффективности лечения служат небольшая потеря в массе, учащение пульса, устранение гипотермии, прекращение запоров. В дальнейшем уменьшаются микседематозные изменения кожи, мышечная слабость, боли в суставах. Анемия может сохраняться в течение 4—6 мес. Больного инструктируют, как производить повышение дозы тирокина на 25—50 мкг каждые 2 нед (при необходимости — медленнее) до достижения эутиреоидного состояния. Максимальная заместительная доза составляет обычно 100—200 мкг в сутки (у пожилых — несколько меньше). Принято подбирать дозу по клинической симптоматике, при этом дозу увеличивают у молодых больных до тех пор, пока не появляются легкие симптомы передозировки: сердцебиение, нервозность, дрожь. Пациент должен быть предупрежден, что при появлении подобных жалоб дозу нужно снизить на 25 мкг, что соответствует $\frac{1}{4}$ таблетки тирокина, имеющегося в отечественной аптечной сети.

При наличии у больного ишемической болезни сердца надо предупредить его, что достижение полной компенсации гипотиреоза не всегда целесообразно, а дозу следует увеличивать особенно медленно, чтобы не спровоцировать развитие инфаркта миокарда или сердечной недостаточности. Полезно сочетать заместительную терапию с приемом коронаролитических средств. Назначение бета-адреноблокаторов, представлявшееся еще несколько лет назад абсолютно необходимым, признается в настоящее время не всеми специалистами.

Пациент должен знать, что для контроля за компенсацией гипотиреоза требуется динамическое наблюдение. В литературе приводятся различные точки зрения на то, по каким критериям следует оценивать достижение компенсации. Некоторые авторы придают основное значение клиническим симптомам, другие — лабораторным показателям, причем большинство сходится на том, что желательно достигнуть нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови, определенной чувствительным методом. При этом подавление секреции ТТГ считается указанием на передозировку тирокина. Концентрации T_3 и T_4 — менее ценные показатели. По достижении эутиреоидного гормонального исследования проводятся 2 раза в год. Пациентов, леченных радиоактивным йодом по поводу диффузного токсического зоба, нужно обследовать чаще, чем других, так как у них гипотиреоз в течение некоторого времени прогрессирует и приходится увеличивать дозу заместительной терапии.

При динамическом наблюдении необходимо постоянно подчеркивать, что лечение должно проводиться непрерывно и пожизненно, причем строго в указанной врачом дозировке, поскольку при пожизненной терапии тирокином, как, впрочем, и любым другим препаратом, у больного иногда возникает желание самостоятельно внести коррективы в лечение. К примеру, к изменению дозы может подтолкнуть развитие депрессии, что совершенно недопустимо. Допускается варьирование дозы на 25 мг/сут в зависимости от времени года: в конце весны — начале лета дозу снижают на 25 мкг, осенью — вновь повышают.

Пациента следует проинструктировать о необходимости регулярно взвешиваться и сообщать врачу о любых беспричинных изменениях массы на 2 кг и более.

Обычно, кроме тироксина, желательно хотя бы по 10 дней в месяц принимать витамин А, при необходимости — препараты железа. При депрессии назначаются специфические средства, однако нужно учитывать особенности их метаболизма при гипотиреозе и влияние на обмен тироксина. При выявлении у больных женского пола значительного остеопороза, а также при его быстром прогрессировании на фоне заместительной терапии рекомендуются систематическое проведение занятий физкультурой, прием препаратов кальция.

Помимо медикаментозного лечения, определенное внимание в обучении пациента должно уделяться рациональному питанию. Диета больного гипотиреозом строится по принципу повышения в ней количества белка при ограничении углеводов и жиров, особенно важно ограничить продукты, содержащие значительное количество холестерина (яйца, масло, сметана, сало и т. д.). Пища должна содержать достаточное количество клетчатки, стимулирующей перистальтику кишечника. При наличии ожирения ограничивают общую калорийность рациона до тех пор, пока не нормализуется масса тела.

При выявлении гипотиреоза у беременных женщин нужно объяснять, что необходимости в прерывании беременности нет, однако обязательно немедленное назначение заместительной терапии тироксином. Это связано как с повышением риска невынашивания беременности при гипотиреозе, так и с выявлением некоторого отставания детей, рожденных от больных ма-

терей, от сверстников в психическом развитии. При беременности контроль за адекватностью компенсации гипотиреоза должен проводиться особенно тщательно. Определяют концентрацию ТТГ, свободного T_3 , свободного T_4 (уровень общего T_3 , T_4 неинформативен в связи с повышением концентрации тироксинсвязывающего глобулина). При эутиреоидном состоянии матери разрешается кормление грудью, что особенно важно ребенку в первые 2 мес жизни. Новорожденные в родильном доме обязательно обследуются на выявление гипотиреоза.

Возникают определенные трудности в случаях, когда пациенту уже был назначен тироксин без лабораторного подтверждения гипотиреоза. Как это ни парадоксально, чем менее показано лечение тироксином, тем с большей неохотой пациенты соглашались на отмену препарата, в особенности при возникновении тироксинемии на фоне субдепрессии. В этом случае исследуется уровень ТТГ на фоне терапии тироксином, а затем рекомендуется постепенное снижение дозы под контролем ТТГ крови, «отучающее» больного от приема ненужного лекарства. Наглядная, с документальным подтверждением демонстрация результатов анализов, консультация психоневролога помогают достичь желаемого результата.

Необходимо обобщить опыт работы с больными гипотиреозом в других клиниках, находящихся в разных регионах нашей страны и функционирующих в различных условиях. Подробный анализ их откликов позволил бы выявить еще целый ряд проблем, возникающих в связи с лечением этого заболевания.

Получила 11.03.93

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Ю. М. КОЛЕСНИК, А. В. АБРАМОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092.9-07:616.43-008.6

Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС И ЕЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. Ю. Н. Орестенко) Запорожского медицинского института

Хорошо известно, что сахарный диабет является полигормональным заболеванием. В его патогенезе инсулину хотя и принадлежит главенствующая роль, однако принимают важное участие в его развитии и течении и другие гормоны. В первую очередь это относится к глюкагону и соматостатину [8]. Эти гормоны синтезируются в А- и D-клетках островков Лангерганса и вместе с инсулинпродуцирующими В-клетками образуют единый эндокринный комплекс, участвующий в регуляции углеводного гомеостаза [10, 11].

Применяемые в настоящее время большинством исследователей способы оценки состояния эндокринной функции поджелудочной железы базируются на радиоиммунологических методах определения в крови инсулина, С-пептида, глюкагона и соматостатина. Однако концентрация гормона в крови зависит от многих факторов, таких, как, секреторная активность эндокринных клеток, фазы секреции (накопление или выведение), процесс инактивации, взаимодействие с рецепторами, возможность выработки гормонов другими эндокринными клетками. Поэтому адекватно оценить состояние секреторной функции эндокринных клеток можно только комплексно, определяя концентрацию соответствующего гормона в крови (радиоиммунологическим методом)

и его содержание в А-, В- и D-клетках (иммуоцитохимическим методом).

С учетом изложенного выше, целью настоящего исследования было комплексное изучение состояния эндокринного аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании, что позволило бы выявить особенности взаимоотношений А-, В- и D-клеток в различных условиях.

Материалы и методы

Исследование проведено на 80 крысах линии Вистар обоего пола массой 200—230 г, находившихся на стандартном пищевом рационе в одинаковых условиях. Все животные были разделены на 4 экспериментальные группы: 1-я — интактные животные; 2-я — животные с сахарным диабетом; 3-я — животные, подвергавшиеся адаптации к гипоксии в течение 21 дня; 4-я — животные с сахарным диабетом, которые с 16-го дня моделирования заболевания подвергались адаптации к гипоксии. В каждой экспериментальной группе было по 10 животных. Радиоиммунологические и иммуоцитохимические исследования проводились на одних и тех же животных.

Сахарный диабет (легкое течение) [1] моделировали при помощи внутрибрюшинного введения 50 мг/кг стрептозотцина [12]. Адаптация к гипоксии осуществлялась путем ежедневного помещения животных в вентилируемую барокамеру на 6 ч, в которой разрежение воздуха соответствовало в 1-й день 1 км, во 2-й день — 2 км, в 3-й день —

Концентрация глюкозы и гормонов поджелудочной железы в периферической крови крыс ($M \pm m$)

Серия экспериментов	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕД/мл	Глюкагон, пг/мл	Соматостатин, пг/мл
Контроль	$4,62 \pm 0,24$ $4,90 \pm 0,11$	$34,7 \pm 3,6$ $31,5 \pm 4,9$	$67,8 \pm 3,8$ $75,8 \pm 14,3$	$18,5 \pm 1,5$ —
Диабет (16 дней)	$6,36 \pm 0,34^{**}$ $6,09 \pm 0,52^{**}$	$15,4 \pm 4,2^{**}$ $13,8 \pm 3,7^{**}$	$66,8 \pm 9,9$ $122,4 \pm 21,3$	$19,5 \pm 1,9$ —
Диабет (37 дней)	$8,78 \pm 0,59^{**}$ $7,59 \pm 0,88^{**}$	$11,4 \pm 3,8^{**}$ $12,3 \pm 1,1^{**}$	$90,6 \pm 7,6^*$ $150,2 \pm 22,3^{**}$	$24,4 \pm 2,1^{**}$ —
Адаптация к гипоксии (21 день)	$3,52 \pm 0,29^{**}$ $4,00 \pm 0,17^{**}$	$32,6 \pm 6,2$ $30,4 \pm 4,7$	$105,6 \pm 10,4^{**}$ $93,8 \pm 8,9$	$38,3 \pm 5,2^{**}$ —
Диабет с последующей адаптацией к гипоксии	$7,59 \pm 0,46^{**}$ $6,06 \pm 0,56$	$30,4 \pm 4,1$ $26,4 \pm 2,3$	$88,4 \pm 7,2^*$ $131,6 \pm 24,9$	$41,3 \pm 8,4^{**}$ —

Примечание. Концентрация в крови соматостатина у самок не определялась. Одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$. Здесь и в табл. 2 в числителе — содержание у самцов, в знаменателе — у самок.

3 км, в 4-й день — 4 км, в 5-й день — 5 км, в 6-й день и далее до 21 дня — 6 км [4]. В 4-й группе животные начиная с 16-го дня моделирования заболевания подвергались адаптации к гипоксии по указанной выше схеме в течение 21 дня. Животных забивали для взятия крови и поджелудочных желез по общепринятым правилам в одно и то же время суток после 16-часового голодания; во 2-й группе — на 16-й и 37-й дни, в 3-й — на 22-й день, в 4-й на 37-й день. Концентрацию гормонов в крови определяли радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов для определения инсулина (РНО-ИНС-1-М, СССР), глюкагона (BIODATA, Италия), соматостатина (INSTAR, США). Количественное иммуноцитохимическое определение инсулина в В-клетках, глюкагона — в А-клетках, соматостатина — в Д-клетках проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции при помощи наборов фирмы «Amersham» (Англия). В качестве первичных антител служили моноклональные антитела к инсулину и кроличьи антисыворотки к глюкагону и соматостатину, вторичными были кроличьи антитела к IgG мыши и крысиные к IgG кролика, конъюгированные с FITC. Выявление гормонов в клетках проводилось на серийных срезах толщиной 4 мкм, взятых в различных отделах поджелудочной железы. Срезы, заключенные в смесь, состоящую из фосфатного буфера и глицерина (9:1), изучались под люминесцентным микроскопом ЛЮМАМ-И2 с фотометрической насадкой ФМЭЛ-1А. Использовался объектив 40X, зонд 0,5, длина волны 480 нм, характерная для FITC. Содержание гормонов в клетках, прямо пропорциональное интенсивности флуоресценции, выражали в условных микроединицах, получаемых путем обработки сигнала в милivolтах с цифрового вольтметра В7-16А, сопряженного с ЭВМ «Электроника ДЗ-28». В каждой группе исследовалось 200—400 клеток. Кроме того, у всех животных во всех экспериментальных группах определяли глюкозу в сыворотке крови ортотолуидиновым методом и проводился тест толерантности к глюкозе (4 г/кг внутривенно). Результаты исследований подвергались статистической обработке на ПЭВМ «ATARI 130XE».

Результаты и их обсуждение

При введении стрептозотцина уровень глюкозы в крови крыс постепенно нарастал (табл. 1), изменялся также тест толерантности (уровень гликемии через 2 ч после введения глюкозы был выше исходного, в то время как у интактных животных снижался). У животных с сахарным диабетом на 16-й день и еще в большей степени на 37-й день концентрация инсулина в сыворотке крови была достоверно снижена (см. табл. 1). В поджелудочной железе при иммуноцитохимическом исследовании выявлялось снижение интенсивности флуоресценции, что связано с умень-

шением содержания инсулина в В-клетках (табл. 2). Кроме того, обнаруживалась деструкция части островков, что особенно четко проявлялось на 37-й день, причем в большей мере поражались крупные островки, в то время как мелкие оставались практически интактными. Более выраженное уменьшение содержания инсулина в В-клетках отмечалось у самцов (см. табл. 2). Следует указать на появление среди ацинарной ткани поджелудочной железы небольшого количества единичных В-клеток, чего не наблюдалось у интактных животных.

Концентрация глюкагона в плазме достоверно увеличивалась, особенно к концу исследования. В А-клетках на 16-й день содержание глюкагона у самок было также, как и в плазме, увеличено, в то время как у самцов оно было достоверно снижено, что, по-видимому, связано либо с процессом интенсивного выведения гормона в кровь, либо с угнетающим влиянием на его секрецию соматостатина. На 37-й день содержание глюкагона значительно возрастало и у самцов, и у самок, но в большей степени у самцов, при этом А-клетки были гипертрофированы.

Концентрация соматостатина в плазме крови также постепенно увеличивалась, достигая достоверных различий по сравнению с контролем толь-

Таблица 2

Содержание гормонов (в усл. мкЕД) в клетках поджелудочной железы крыс ($M \pm m$)

Серия	Гормоны		
	инсулин	глюкагон	соматостатин
Контроль	$1560,7 \pm 21,5$ $1585,7 \pm 16,7$	$1284,4 \pm 11,5$ $1194,2 \pm 12,1$	$789,6 \pm 19,3$ $700,6 \pm 12,1$
Диабет (16 дней)	$727,9 \pm 16,2^{***}$ $879,2 \pm 16,5^{***}$	$1057,1 \pm 11,8^{***}$ $1282,4 \pm 14,7^{***}$	$1068,9 \pm 17,1^{***}$ $979,5 \pm 16,8^{***}$
Диабет (37 дней)	$618,7 \pm 16,8^{***}$ $758,5 \pm 12,9^{***}$	$1485,1 \pm 13,3^{***}$ $1398,4 \pm 11,6^{***}$	$1075,0 \pm 20,6^{***}$ $1135,0 \pm 19,3^{***}$
Адаптация к гипоксии (21 день)	$1648,3 \pm 27,6^*$ $1670,1 \pm 17,7^{***}$	$1141,2 \pm 12,3^{**}$ $1089,9 \pm 14,7^{***}$	$722,9 \pm 12,7^{**}$ $691,9 \pm 18,8$
Диабет с последующей адаптацией к гипоксии	$1298,4 \pm 11,2^{***}$ $1259,8 \pm 9,8^{***}$	$1326,4 \pm 15,2^*$ $1301,2 \pm 14,9^{***}$	$792,2 \pm 17,4$ $767,1 \pm 15,4^{**}$

Примечание. Одна звездочка — $p < 0,005$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

ко на 37-й день. В отличие от плазмы, содержание соматостатина в D-клетках значительно увеличивалось уже на 16-й день и в дальнейшем у самцов не изменялось, а у самок продолжало нарастать. Таким образом, увеличение содержания соматостатина в D-клетках не сопровождалось его адекватным увеличением в периферической крови. Следует также отметить, что D-клетки в этих условиях увеличивались в размерах и все больше напоминали по строению нейроны с отростками, содержащими гормон.

В III серии экспериментов адаптация животных к гипоксии на протяжении 21 дня приводила к развитию умеренной гипогликемии. Концентрация инсулина в сыворотке крови находилась на уровне контроля. Содержание инсулина в В-клетках было достоверно выше, чем у интактных животных. Кроме того, в срезах поджелудочной железы обнаруживалось большое количество единичных клеток, дающих реакцию с моноклональными антителами к инсулину. Эти данные свидетельствуют о том, что в условиях гипоксических тренировок возрастает синтетическая активность В-клеток, а также появляются новые инсулинциты, происходящие, возможно, либо из эпителии выводных протоков [2, 6], либо из так называемых ациноостровковых. Содержание глюкогона в плазме крови было увеличено, а в А-клетках — достоверно снижено, что, по-видимому, связано с усиленным выведением гормона в ответ на развивающуюся гипогликемию [5]. Концентрация соматостатина в плазме в этих условиях была значительно увеличена, в то время как его содержание в D-клетках у самцов было достоверно снижено, а у самок оставалось на уровне контроля.

Гипоксические тренировки у животных с сахарным диабетом приводили к некоторому снижению уровня гликемии и нормализации теста толерантности к глюкозе. Концентрация инсулина в сыворотке практически достигала уровня контроля. В поджелудочной железе отмечалось уменьшение количества островков с признаками деструкции, а содержание инсулина в В-клетках значительно возрастало по сравнению с животными 2-й группы (на 37-й день), которые не подвергались гипоксической тренировке, составляя около 80 % от уровня контроля. Концентрация глюкогона в крови и его содержание в А-клетках снижались по сравнению с таковыми у животных с диабетом, но все же оставались выше, чем у интактных животных. Содержание соматостатина в D-клетках также значительно снижалось, однако его концентрация в крови оставалась на довольно высоком уровне.

Таким образом, проведенные исследования показали, что адекватная оценка состояния эндокринной функции поджелудочной железы возможна лишь при использовании комплекса методов — иммуноцитохимических и радиоиммунологических. Кроме того, из приведенных выше данных следует, что развитие начальных стадий сахарного диабета сопровождается перестройкой всей эндокринной части поджелудочной железы. В ответ на резкое снижение содержания инсулина компенсаторно активируется глюкогоновая секреция с целью адекватного обеспечения тканей глюкозой, а также стимуляции оставшихся

неповрежденными В-клеток [9, 10]. Роль же соматостатина при этом не столь однозначна, так как этот гормон, обладая широким спектром действия [7], может давать различный, иногда даже противоположный эффект. Так, известно, что соматостатин, вырабатывающийся в D-клетках поджелудочной железы, может угнетать активность А- и В-клеток, а соматостатин, вырабатывающийся в гипоталамусе, может угнетать выработку соматотропного гормона, являющегося диабетогенным фактором [3]. В проведенных нами исследованиях, результаты которых предполагается рассмотреть в отдельной статье, обнаружены признаки гипертрофии соматостатин-продуцирующих нейронов гипоталамуса, расположенных в аркуатном и перивентрикулярных ядрах, а также значительные изменения концентрации иммунореактивного соматостатина в наружной зоне срединного возвышения гипоталамуса.

Результаты проведенных исследований показали положительное влияние адаптации к гипоксии на состояние поджелудочной железы у животных с диабетом. Механизм этого влияния довольно сложен и многообразен, но исходя из полученных данных можно представить несколько его звеньев. Это прежде всего стимуляция биосинтеза инсулина в В-клетках, торможение процесса их деструкции, появление новых инсулинцитов. Важную роль играет, по-видимому, также снижение активности А- и D-клеток, что приводит к уменьшению уровня гликемии и повышению активности В-клеток. Известно, что адекватная реакция А-клеток зависит от состояния В-клеток [9]. По-видимому, стимуляция биосинтеза инсулина в условиях адаптации к гипоксии приводит к нормализации реакции А-клеток на гипергликемию, которая нарушается при диабете [9].

Кроме того, показано, что течение сахарного диабета и изменения со стороны поджелудочной железы имеют особенности в зависимости от пола животных.

Выводы

1. Комплексное изучение эндокринной функции поджелудочной железы показало, что развитие сахарного диабета связано с перестройкой всех компонентов островков Лангерганса и имеет свои особенности в зависимости от пола животных.

2. Адаптация к гипоксии оказывает положительное влияние на развитие экспериментального сахарного диабета у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экспериментальный сахарный диабет: Роль в клинической диабетологии / Баранов В. Г., Соколовцова И. М., Гаспарян Э. Г. и др. — Л., 1983.
2. Заречнова Н. Н. // Вопросы морфологии. — Фрунзе, 1987. — С. 62—64.
3. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена. — М., 1985.
4. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. // Физиол. журн. — 1992. — Т. 38. № 3. — С. 60—63.
5. Палюк П. М. // Там же. — 1990. — Т. 36, № 1. — С. 113—121.

6. Томилина Т. А., Абдурахманов М., Маликов З. В. // Компенсаторно-приспособительные процессы в клетках внутренней среды. — Ташкент, 1988. — С. 67—71.
7. Шусдзиарра В. // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта: Пер. с англ. — М., 1989. — С. 87—106.
8. Bolaffi J. L., Rodd G., Ma Yanhui, Grodsky G. M. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 3. — P. 1750—1755.
9. McCulloch D. K., Raghu P. K., Koerker D. J. et al. // Metabolism. 1989. — Vol. 38, N 7. — P. 702—707.
10. Pipeleers D. G., Schit F. C., In't Veld P. A. et al. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 117, N 3. — P. 824—833.
11. Schravendijk C. F. H., Foriers A., Hoodhe-Peters E. L. et al. // Ibid. — P. 841—848.
12. Steger R. W., Kienast S. G. // Diabetes. — 1990. — Vol. 39, N 8. — P. 942—948.

Поступила 20.11.92

AND SPECIFIC FEATURES OF THIS FUNCTION ADAPTATION TO HYPOXIA

The present research was aimed at examination of the endocrinal system of the pancreas in diabetes mellitus, adaptation to hypoxia, and their combination in rats in order to elucidate the relationships between A, B, and D cells under various conditions. The status of Langerhans islet cells was assessed by radioimmunoassay, measurements of blood hormones, and by immunologic method for their quantitative detection in cells. Development of the early stages of diabetes mellitus was found to be associated with a marked restructuring of the total endocrinal system of the gland. Reduction of insulin level was paralleled by a compensatory activation of glucagon- and somatostatin-producing systems. Islet cell changes under such conditions were characterized by sex-specific features. Adaptation to hypoxia was found to have a favorable effect on the course of diabetes mellitus in rats, this manifesting by an increase of blood and B cell insulin levels, by inhibition of islet destruction process, and by reduced production of glucagon and somatostatin.

Yu. M. Kolesnik, A. V. Abramov — ENDOCRINAL FUNCTION OF THE PANCREAS IN RATS WITH DIABETES MELLITUS

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-082.9-06:/616.13/.14+616.155.25]-02:615.356:577.161.3

Г. Ф. Задкова, Т. Ю. Авакян, Х. М. Марков

ВЛИЯНИЕ α -ТОКОФЕРОЛА НА РАЗВИТИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ, АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПРОСТАЦИКЛИН — ТРОМБОКСАН У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Лаборатория патофизиологии (зав. — проф. Х. М. Марков) НИИ педиатрии РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) вызывает ряд серьезных поражений сердечно-сосудистой системы, в том числе различного рода ангиопатии, сопровождающиеся резкими нарушениями процессов тромбообразования, тонуса сосудов, циркуляции крови в тканях [5, 9]. Именно они — главная причина, приводящая больных СД к инвалидности и летальным исходам.

Важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функциональной активности тромбоцитов (их агрегации) играют простаноиды, в особенности простагландин (PGI_2) и тромбоксан (TxA_2). Активация же перекисного окисления липидов (ПОЛ), имеющая место при СД [18], может существенно влиять на биосинтез указанных соединений через образование их предшественников — простагландин (PG)-эндоперекиси, модификацию активности PG -синтезирующих ферментов в целом [12, 13].

В нормально функционирующей клетке существует, как известно, система антиоксидантной защиты, активность которой при различных патологических состояниях снижается, способствуя усилению ПОЛ. Одним из естественных антиоксидантов в организме является α -токоферол — α -Т (витамин Е), содержание которого в тромбоцитах при СД значительно снижается [14]. С помощью антиоксидантов, в частности α -Т, можно осуществлять регуляцию процессов ПОЛ, корректируя тем самым имеющиеся при данной патологии мембранные нарушения и влияя на активность PG -метаболизирующих ферментов.

Для эффективного блокирования процессов ПОЛ необходимо такое соединение, которое могло бы в нужной и равномерной концентрации достичь всех органов и тканей. Масляный раствор витамина Е, применяемый в медицинской практи-

ке, не может удовлетворить этим требованиям из-за невозможности его введения в кровяное русло. В связи с этим несомненный интерес представляет новая эмульсия α -Т, приготовленная на основе биосовместимых эмульгаторов, которую можно вводить внутривенно. В настоящей работе изучено влияние данной формы α -Т на развитие микроангиопатии, агрегацию тромбоцитов и функционирование системы PGI_2 — TxA_2 в сосудистой стенке и тромбоцитах при СД в динамике заболевания.

Материалы и методы

Работа проведена на 80 крысах-самцах линии Вистар 2-месячного возраста.

Воспроизведение СД. СД вызывали однократным внутривенным введением стрептозотоцина (фирмы «Sigma», США) в дозе 60 мг на 1 кг массы животного [16]. Препарат разводили в цитратном буфере (рН 4,2) непосредственно перед инъекцией в объеме 0,5 мл. Контрольным животным тем же способом вводили цитратный буфер в том же объеме. Воду и корм давали животным *ad libitum* в течение 6 нед. До введения стрептозотоцина и на 1, 2, 4 и 6-й неделях после его введения, а также перед забоем животных определяли содержание глюкозы в крови (орто-толуидиновым методом), содержание глюкозы, белка, азота кетонов и значение рН в свежей порции мочи с помощью стандартных полосок Medi-Test («Macherey-Nagel», ФРГ). По наличию протенинури судили о развитии нефропатии, в основе которой, как известно, лежат поражения сосудов почек — диабетическая ангиопатия.

Введение эмульсии α -Т. Стерильную эмульсию α -Т вводили в хвостовую вену крыс в дозе 1 мг на 100 г массы животного с интервалом 48 ч в течение 6 нед. Крысы были разделены на 5 групп: 1-я — животные, которым вводили цитратный буфер; 2-я — те же условия плюс α -Т; 3-я — животные с СД; 4-я — животные с СД без ангиопатии, которым вводили α -Т; 5-я — инъекция стрептозотоцина плюс α -Т после развития диабетической нефропатии.

Выделение тромбоцитов. Животных на ночь оставляли без пищи. На следующий день под легким эфирным нарко-

Сопоставление соматического состояния и показателей обмена у контрольных животных и животных с СД при введении α -Т до начала (А) и в конце (Б) эксперимента ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=5)	Контроль + α -Т (n=5)	СД (n=8)	СД + α -Т (n=7)	Осложненный СД + α -Т (n=10)
Масса тела, г:					
А	262,0 $\pm$ 15,1	330,0 $\pm$ 15,1	280,0 $\pm$ 22,3	315,7 $\pm$ 28,0	266,0 $\pm$ 14,4
Б	448,2 $\pm$ 30,3*	438,0 $\pm$ 28,0**	304,4 $\pm$ 20,5	299,0 $\pm$ 27,9	260,5 $\pm$ 4,1
Прибавка массы тела (А, Б)	186,2 $\pm$ 22,7	108,0 $\pm$ 21,5	22,4 $\pm$ 21,0	-16,4 $\pm$ 27,9	-6,0 $\pm$ 14,2
Глюкоза крови, мг/дл:					
А	84,9 $\pm$ 4,9	93,2 $\pm$ 9,1	89,4 $\pm$ 6,1	99,3 $\pm$ 9,7	106,6 $\pm$ 5,0
Б	107,8 $\pm$ 7,2**	125,8 $\pm$ 15,3**	324,0 $\pm$ 21,6*	294,7 $\pm$ 15,5*	400,3 $\pm$ 17,3
Прирост содержания глюкозы (А, Б)	23,8 $\pm$ 6,1	32,6 $\pm$ 12,2	234,6 $\pm$ 13,8	195,4 $\pm$ 12,6	292,0 $\pm$ 27,4
Выделение с мочой (Б):					
глюкозы, мг/дл	—	—	500	500—1000	500—1000
белка, мг/дл	—	—	30—100	—	—
кетонных тел	—	—	30 % сл.	20 % сл.	10 % сл.
рН мочи	6,6 $\pm$ 0,2	6,2 $\pm$ 0,2	6,4 $\pm$ 0,1	6,1 $\pm$ 0,1	6,6 $\pm$ 0,2

Примечание. Звездочками отмечена достоверность различий показателей до начала и в конце эксперимента внутри групп: одна — $p < 0,001$, две — $p < 0,05$.

зом производили пункцию их брюшной аорты. Кровь собирали в пластиковые пробирки с антикоагулянтом следующего состава: цитрат Na 93 мМ, лимонная кислота 7,0 мМ, D-глюкоза 140 мМ (рН 6,5) в соотношении 6:1 и центрифугировали 5 мин при 100 g. Обогащенную тромбоцитами плазму развели антикоагулянтом в соотношении 1:1 и центрифугировали 10 мин при 350 g. Осадок ресуспендировали в свежеприготовленном буфере, содержащем 150 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 0,37 мМ NaH_2PO_4 , 1 мМ MgCl_2 , 5 мМ D-глюкозы, 10 мМ HEPES-Na (рН 6,55), 0,35 % БСА и 0,1 мг/мл апиразы. Затем тромбоциты вновь осаждали, как описано выше, но в буфере без апиразы и при рН 7,4. Подсчет клеток осуществляли на анализаторе тромбоцитов (фирмы «Modata», Швеция).

Агрегация тромбоцитов. Агрегацию тромбоцитов производили по методу G. Born и M. Cross [2], используя двухканальный агрегометр фирмы «Payton Asc» (США). Суспензию тромбоцитов ($2 \cdot 10^8$ в 1 мл) помещали в кювету агрегометра и инкубировали в течение 1 мин при 37 °С, постоянно перемешивая (90 об/мин). Затем добавляли индуктор агрегации (АДФ) и регистрировали изменение светопропускания (оптической плотности) на самописце. Светопропускание суспензии и среды принимали соответственно за 0 и 100 % агрегации, а максимум светопропускания после добавления индуктора — за максимум агрегации. Кроме этого параметра, определяли лаг-фазу, скорость агрегации, время полумаксимальной агрегации.

Содержание α -Т в тромбоцитах определяли по методу [17].

Биосинтез простаноидов из ^{14}C -арахидоновой кислоты. Биосинтез PGI_2 и TxA_2 в стенке аорты и тромбоцитах соответственно исследовали по ранее описанному нами методу [1].

Результаты и их обсуждение

Развитие СД характеризовалось выраженной гипергликемией, полиурией, полидипсией, глюкозурией и кетонурией. Протеинурия отмечалась у животных 3-й и 5-й групп. Введение α -Т сразу после развития СД (4-я группа крыс) предотвращало или отдаляло возникновение сосудистых осложнений (судя по отсутствию протеинурии), улучшало физическое состояние животных, но не изменяло уровня глюкозы в крови и моче. В 5-й группе крыс с СД введение α -Т на фоне развившейся нефропатии (через 6 нед после инъекции стрептозотцина) приводило к значительному снижению протеинурии (см. таблицу).

В 3-й группе животных с СД имело место значительное снижение содержания α -Т в тромбоцитах по сравнению с контрольными животными

(1-я группа). При этом агрегация тромбоцитов у них была вдвое выше, чем у здоровых крыс (рис. 1). У животных с СД (3-я и 5-я группы) отмечалось существенное повышение биосинтеза TxA_2 в тромбоцитах и снижение образования PGI_2 в стенке аорты (более выраженные у животных с возникшими сосудистыми осложнениями — 5-я группа), что приводило к значительному снижению отношения $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$.

Введение α -Т животным 2-й группы не влияло ни на содержание этого антиоксиданта в тромбоцитах, ни на агрегацию тромбоцитов, ни на продукцию простаноидов (см. рис. 1, рис. 2). Введение α -Т сразу после развития СД (4-я группа) приводило к повышению содержания α -Т в тромбоцитах, некоторому снижению агрегации тромбоцитов и незначительному повышению коэффициента $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ по сравнению с животными с СД, не получавшими α -Т (3-я группа). Однако все эти показатели значительно отличались от показателей у здоровых животных (1-я группа; см. рис. 1, 2).

Наибольшие изменения всех изученных показателей под влиянием α -Т имели место у крыс 5-й группы, т. е. при введении его на фоне развившихся сосудистых осложнений (см. рис. 1, 2). Антиоксидантная терапия в течение 6 нед приводила к нормализации содержания α -Т в мембранах тромбоцитов и агрегации тромбоцитов. У животных этой группы α -Т разнонаправленно изменял продукцию PGI_2 в аорте и TxA_2 в тромбоцитах: образование PGI_2 возрастало, а TxA_2 понижалось, что приводило к двукратному повышению отношения $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ по сравнению с таковым у животных с СД, не получавших α -Т (3-я группа).

PGI_2 и TxA_2 образуются из одних и тех же ПГ-эндоперекисных субстратов (PGH_2), которые синтезируются из арахидоновой кислоты ($\text{C}_{20:4\omega_6}$) через ряд процессов, катализируемых ПГ-эндопероксидазным комплексом, включающим циклооксигеназную и пероксидазную активность [3]. Арахидоновая кислота высвобождается из клеточных пулов мембранно-связанной фосфолипидом A_2 [11]. Витамин Е (α -Т) может оказывать влияние как антиоксидант или регулятор

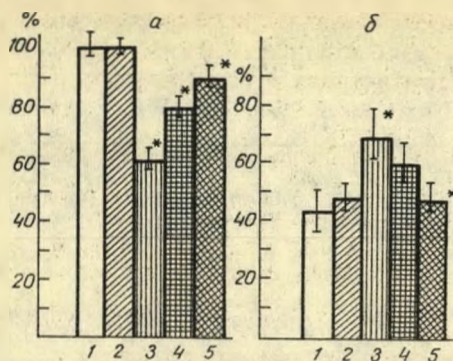


Рис. 1. Влияние α -Т на содержание α -Т в тромбоцитах (а) и их агрегацию (б).

Здесь и на рис. 2: 1 — контроль; 2 — контроль + α -Т; 3 — СД; 4 — СД + α -Т; 5 — осложненный СД + α -Т. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

образования свободных радикалов на различные этапы формирования ПГ-эндоперекисей и дальнейшую трансформацию их в простаиноиды. Есть основания полагать, что направленность этого влияния и неоднородность действия α -Т на активность ПГ-синтезирующих ферментов в различных тканях зависят от интенсивности в них процессов ПОЛ [3]. Так, в наших и других [6] работах показано, что витамин Е снижает синтез TxA_2 в тромбоцитах и повышает образование PGI_2 в сосудах у животных с СД. Аналогичные сдвиги под влиянием α -Т в образовании PGI_2 и TxA_2 установлены V. Gilbert и соавт. [7] и у животных без СД при изменении содержания α -Т в диете: дефицит α -Т вызывал усиление продукции TxA_2 в тромбоцитах и снижал образование PGI_2 в сосудах, а высокое содержание α -Т в пище повышало синтез PGI_2 [4].

Считают [15], что уменьшение образования TxA_2 под влиянием α -Т происходит за счет снижения активности фосфолипазы A_2 и, следовательно, недостаточного образования арахидоновой кислоты для его синтеза. Это предположение подтверждается снижением содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах тромбоцитов у животных с СД под действием α -Т [15]. Однако наши данные свидетельствуют о влиянии α -Т и непосредственно на активность TxA_2 -

синтетазы, так как образование классических ПГ (PGE_2 , PGF_2 , PGD_2) в тромбоцитах животных с СД под влиянием α -Т оставалось в пределах нормы. Специфическое повышение активности TxA_2 -синтетазы продуктами ПОЛ отмечалось также и другими авторами. PGI_2 -синтетаза, наоборот, ингибируется перекисями липидов [19]. Активация ПОЛ при СД способствует снижению продукции PGI_2 в сосудистых стенках, а α -Т как антиоксидант может стимулировать его синтез, что и имело место в наших исследованиях.

Показательно, что изменение баланса $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ под влиянием α -Т было более выраженным у животных с проявлениями микроангиопатии. Именно у этих крыс до введения α -Т имело место значительное увеличение синтеза TxA_2 и сниженное образование PGI_2 , что сопровождалось повышением агрегационной способности тромбоцитов. Антиоксидантная терапия приводила к нормализации содержания α -Т в тромбоцитах и их агрегационной способности, что может быть следствием нормализации $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ в системе тромбоцит—сосудистая стенка.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что характерная для СД активация процессов ПОЛ, связанная с нарушением клеточной антиоксидантной защиты (снижение содержания α -Т в тромбоцитах), приводит к изменению сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия, выражающемуся в значительном повышении базальной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Важную роль в этом процессе играет изменение отношения $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ в сторону значительного преобладания TxA_2 с его сильным проагрегационным и сосудосуживающим действием. Особое значение в данном случае имеет тот факт, что увеличение продуктов ПОЛ вызывает, с одной стороны, торможение синтеза PGI_2 , а с другой — повышение активности TxA_2 -синтетазы (см. выше). Такое увеличение синтеза TxA_2 в тромбоцитах при СД наряду с нарушениями структуры сосудистой стенки, ее проницаемости и подавлением синтеза антиагрегационного, сосудорасширяющего PGI_2 может вести к нарушению микроциркуляции, образованию внутриорганных пристеночных тромбов, ишемии тканей [10]. Отсюда следует, что изменения в метаболизме арахидоновой кислоты — предшественника простаиноидов в тромбоцитах и сосудистой стенке — могут иметь существенное патогенетическое значение в развитии микроангиопатии при СД. Обоснованность этого предположения подчеркивается изложенными выше данными о предотвращении возникновения и/или обратном развитии микроангиопатии при СД под действием внутривенного введения α -Т, нормализующего баланс указанных простаиноидов и физиологические свойства тромбоцитов. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать новую эмульсию α -Т в качестве лечебного и профилактического средства при диабетической и, возможно, других формах ангиопатий в клинике.

Выводы

1. Развитие СД у крыс сопровождалось формированием диабетической нефропатии на фо-

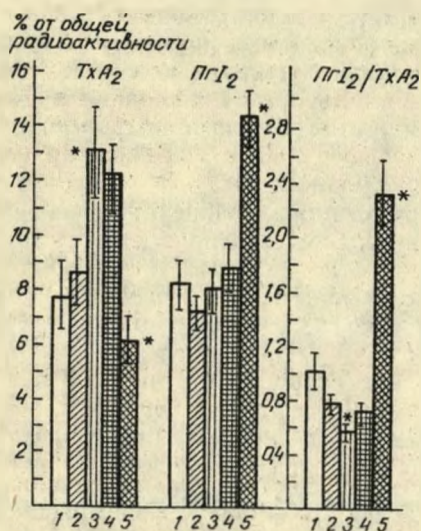


Рис. 2. Влияние α -Т на биосинтез простаиноидов у крыс с СД.

не снижения содержания α -Т в тромбоцитах, повышения АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, нарушения функционирования системы $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ в сосудистой стенке и тромбоцитах.

2. Внутривенное введение новой эмульсии α -Т сразу после развития диабета задерживало формирование микроангиопатии, но не нормализовало полностью функциональную активность тромбоцитов и образование простаноидов в сосудисто-тромбоцитарной системе.

3. Шестинедельное введение α -Т после развития микроангиопатии приводило к обратному развитию сосудистых осложнений, нормализации содержания α -Т в тромбоцитах, их агрегации и восстановлению сосудисто-тромбоцитарного баланса $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задкова Г. Ф., Марков Х. М. // Вопр. питания.— 1987.— № 4.— С. 56—60.
2. Born G. V. R., Cross M. // J. Physiol. (Lond.).— 1963.— Vol. 168, N 1.— P. 178—195.
3. Carpenter M. P. // Fed. Proc.— 1981.— Vol. 40, N 2.— P. 189—194.
4. Chen A. C., Lelth M. // Amer. J. clin. Nutr.— 1981.— Vol. 34.— P. 2341—2347.
5. Floch J. P., Christin S., Bertherat J., Perlemuter I. // Diabete et Metab.— 1990.— Vol. 16, N 1.— P. 26—29.
6. Forster W. // Acta med. scand.— 1980.— Suppl. 642.— P. 47—48.
7. Gilbert V. A. et al. // Horm. Metab. Res.— 1983.— Vol. 15, N 7.— P. 320—325.
8. Gisinger C. // Prost. Leuk. Ess.— 1990.— Vol. 40.— P. 169—176.
9. Horsteler T. H., Rennke H. G., Brenner B. M. // Amer. J. Med.— 1982.— Vol. 72.— P. 375—380.
10. Krempf T., Petier P., Murat A. // Presse med.— 1987.— Vol. 24.— P. 1191—1193.
11. Maclin L. // Vitamin E and Prostaglandins (PE)

in Tocopherol Oxygen and Biomembranes / Eds C. de Duve, O. Ilayalshi.— New York, 1978.— P. 179—189.

12. Moddipati K. R., Marhatt L. J. // J. biol. Chem.— 1987.— Vol. 262, N 36.— P. 17398—17400.
13. Sedor G. R. // J. Lab. clin. Med.— 1986.— Vol. 108, N 12.— P. 521—522.
14. Steiner M. // Agents and Actions.— 1987.— Vol. 22, N 3—4.— P. 357—358.
15. Subbian M. T. R., Dietemeyer D. // Biochem. Med.— 1980.— Vol. 23, N 2.— P. 231—235.
16. Takahashi R., Morita I., Murota S., Ito H. // Prostagland. Leukotr. Med.— 1986.— Vol. 25, N 2—3.— P. 123—129.
17. Taylor R., Agist L. // Biochem. J.— 1988.— Vol. 250, N 3.— P. 625—640.
18. Uzel N., Sivas A., Vysal M., Oz H. // Horm. Metab. Res.— 1987.— Vol. 19, N 2.— P. 89—90.
19. Vane J. R., Bunting S., Moncada S. // Int. Rev. exp. Path.— 1982.— Vol. 23.— P. 161—207.

Поступила 14.01.93

G. F. Zadkova, T. Yu. Avakyan, Kh. M. Markov — EFFECT OF α -TOCOPHEROL ON THE DEVELOPMENT OF DIABETIC ANGIOPATHY, PLATELET AGGREGATION, AND PROSTACYCLIN-THROMBOXAN SYSTEM OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Under study were effects of intravenous infusions of a new emulsion, α -tocopherol, on the development of diabetic microangiopathy, platelet α -tocopherol level, ADP-induced platelet aggregation level, exogenic (from ^{14}C -arachidonic acid) thromboxan (TxA_2) biosynthesis in suspension of washed platelets and of prostacyclin (PGI_2) one in isolated aortic rings of rats with streptozotocin-induced diabetes. Six-week injections of α -tocopherol in a dose 100 mg/100 g b. w. with 48 h intervals immediately after development of streptozotocin-induced diabetes prevented the development of diabetic angiopathy but did not normalize platelet functional activity and $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ balance in vessels and platelets. Similar injections of α -tocopherol in the presence of developed angiopathy resulted in its regressive development and normalization of the before-said prostanoid balance and platelet characteristics.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.37-018.1-02:615.31:547.495.2]-07

В. Н. Бабичев, Н. С. Игнатьев, М. И. Балаболкин

СОСТОЯНИЕ АТФ-ЗАВИСИМЫХ K^+ -КАНАЛОВ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ РЯДА СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Эндокринологический научный центр (дир. — член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Успешное применение препаратов сульфонилмочевинны на протяжении более чем трех десятилетий для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета не прояснило окончательно всех вопросов, касающихся механизма их действия. С одной стороны, эти препараты способствуют процессу утилизации глюкозы тканями за счет увеличения количества рецепторов к инсулину, повышения их аффинности и улучшения инсулин-рецепторного взаимодействия, что усиливает биологический эффект инсулина на периферии. С другой стороны, известно и непосредственное действие сульфонилмочевинных препаратов на β -клетки поджелудочной железы, способствующее повышению секреции инсулина в кровь. Наряду с обнаружением высокоспецифических рецепторов к сульфонилмочевинным препаратам на мембране β -клеток и их включением в про-

цесс экзоцитоза инсулина много внимания исследователи уделяют анализу роли ионных каналов в этом процессе [1, 3, 5]. Особое место среди них занимают калиевые АТФ-зависимые каналы. Препараты сульфонилмочевинны опосредуют свое действие на стимуляцию секреции инсулина аналогично естественным секретогенным веществам — глюкозе и ряду аминокислот. Они блокируют активность АТФ-чувствительных K^+ -каналов, вызывая деполяризацию клеточной мембраны и открытие Ca^{2+} -каналов, что способствует поступлению экзогенного кальция внутрь клетки. Повышенный уровень цитоплазматического кальция способствует возникновению потенциала действия и началу экзоцитоза инсулина.

Целью настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи электрофизиологических процессов, происходящих на мембране клетки под

Показатель	Глюкоза					Глибенкламид			Гликлазид		Глипизид	
	0	3 мМ	0	3,2 мМ	отмывание	0	10 мМ	отмывание	0	10 мМ	0	10 мМ
Средняя продолжительность разряда (пачки)	212	16,4	43,0	13,0	164	320	105	280	345	139	270	117
Средняя продолжительность интервала между пачками	29,1	221	78,0	520	60,0	30,8	860	160	46,0	570	35,3	713
Время открытия	1,90	1,50	1,60	1,50	1,60	1,80	1,55	1,60	1,88	1,63	1,75	1,45
Средняя продолжительность интервала в разряде	0,470	0,400	0,450	0,413	0,440	0,467	0,420	0,390	0,500	0,500	0,451	0,403

влиянием сульфонилмочевинных препаратов второй генерации, и стимулирующего действия ряда секретогенов на выделение инсулина и сопоставление эффекта действия трех препаратов сульфонилмочевины — гликлазида, глибенкламида и глипизида на состояние АТФ-зависимых K^+ -каналов.

Материалы и методы

Работы проводились на культивируемых островковых клетках поджелудочной железы. Выделение и культивирование β -клеток проводились по ранее описанному методу S. Misler и соавт.¹ [9]. Для электрофизиологических опытов клетки высеивали в чашки Петри. Основным методом в работе был метод пэтч-кламп, позволяющий регистрировать потенциалзависимые токи от целой клетки [6, 9]. Экстраклеточный раствор содержал 140 мМ NaCl, 1 мМ CaCl₂, 2 мМ MgCl₂, 2,8 мМ KCl, 10 мМ HEPES (Na), pH 7,4.

Стекланные микропипетки заполняли изотоническим раствором, близким по ионному составу цитоплазме: 140 мМ KCl, 10 мМ HEPES (K), 3 мМ ЭГТА, концентрация свободного кальция — 0,5 мМ, 2 мМ MgCl₂, 3 мМ MgATP, pH 7,4. Пипетки изготавливались из боросиликатного стекла и имели сопротивление 1—5 МОм. Для регистрации интегральных токов использовали усилитель, имеющий цепи компенсации емкостных переходных процессов. Ионные токи регистрировали на запоминающем осциллографе и магнитографе. Во всех опытах потенциалзависимый ток определялся как отрицательный потенциал содержащего микроэлектрода по отношению к земле. В ходе опыта проводился подсчет среднего числа каналов, открытых в фиксированной части клеточной мембраны. Анализ кинетики каналов проводился начиная с момента регистрации, когда был активен только один канал [2]. Ток отдельного канала фильтровался при частоте 3 кГц и регистрировался со скоростью 20 000 кадров в течение 3—5 мин. Гистограммы составлялись из полученных данных и отражали суммарный эффект действия того или иного препарата на функционирование отдельно анализируемого ионного канала. Испытуемые вещества подавали в камеру с помощью локальной микроперфузии, используя пневматический микроинъектор. Кончик микропипетки располагался в 50 мкм от клетки. Препараты сульфонилмочевины: гликлазид, глибенкламид и глипизид были любезно предоставлены фирмами «Servier», «Boehringer Mannheim», «Farmitalia, Carlo Erba» соответственно.

Результаты и их обсуждение

Проанализирована избирательная эффективность действия ряда сульфониламидов на ход и кинетику K^+ -АТФ-чувствительных каналов β -клеток островковой ткани поджелудочной железы intactных крыс. Концентрация препаратов соответствовала терапевтическому уровню, обыч-

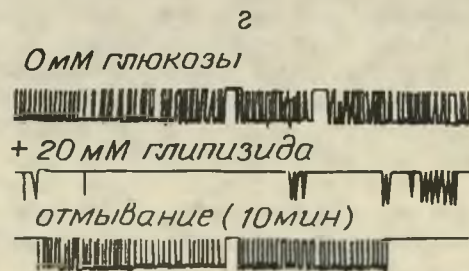
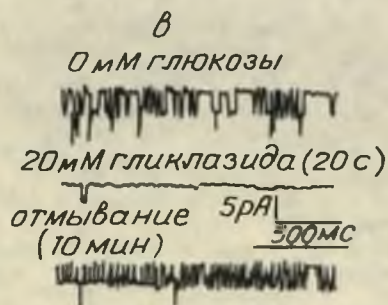
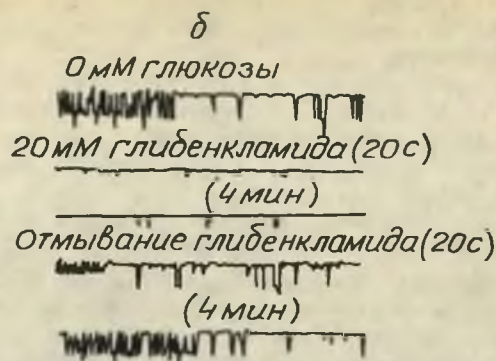
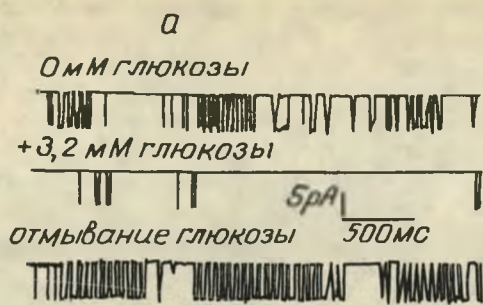
но наблюдаемому у больных. Полученные нами данные представлены на рисунке и в таблице, из которых можно видеть, что аппликация глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизида в перфузат, омывающий β -клетки, в концентрациях от 1 до 20 мМ вызывает полное закрытие K^+ -АТФ-зависимых каналов, локализованных на мембране этих клеток. Процесс закрытия канала наступает очень быстро, достигая устойчивого состояния в течение 30 с. Сохраняется такой эффект до 10 мин. После отмывания активности этих каналов быстро восстанавливается до исходного уровня. Следует отметить более медленное начало действия глибенкламида на процесс снижения активности одиночных каналов, а также более медленное восстановление ее после отмывания препарата, что в итоге обеспечивает более сильное влияние его как гипогликемического препарата по сравнению с гликлазидом или глипизидом.

Обращает на себя внимание также тот факт, что проводимость отдельных каналов не изменялась под влиянием применяемых нами препаратов. При добавлении любого из испытуемых препаратов величина потенциала снижалась на 10—25 мВ, что способствовало наступлению деполяризации мембраны, закрытию канала и возникновению потенциала действия. Проведенный нами сравнительный анализ эффекта глюкозы и сульфониамидов показал их сходное влияние на процессы закрытия K^+ -АТФ-чувствительных каналов (см. рисунок).

В наших исследованиях было показано весьма специфическое действие сульфониламидных препаратов на характер биоэлектрической активности K^+ -АТФ-чувствительных каналов, а именно, на временной характер ее распределения. Обычно активность этих каналов проявляется пачковыми разрядами стандартной амплитуды, чередующимися с паузами, которые длятся несколько секунд. Добавление любого из испытуемых препаратов вызывало сокращение длительности разрядов одновременно с увеличением интервала между пачками (см. рисунок). Аналогичный эффект наблюдался и после добавления глюкозы.

Одним из наиболее информативных показателей при оценке действия сульфониламидных препаратов на состояние ионного канала является динамика протекающих в нем процессов. Мы провели сравнительное исследование действия глюкозы, глибенкламида, гликлазида и глипизида на кинетику отдельных K^+ -АТФ-зависимых каналов, подсчитывая среднюю продолжительность разрядов, время открытия канала, сред-

¹ Авторы выражают благодарность д-ру S. Misler (Department of Internal Medicine and Pathology, Washington University, St. Louis, USA) за предоставленную культуру островковых β -клеток и техническую помощь.



Влияние глюкозы (а), глибенкламида (б), гликлазида (в), глипизид (г) на состояние K^+ -АТФ-чувствительных каналов β -клеток поджелудочной железы.

Представлены суммарные гистограммы ответной реакции K^+ -АТФ чувствительных каналов мембраны β -клеток и калибровка величины потенциала и длительности разряда.

нию продолжительность закрытия канала в пачковом разряде, а также среднюю продолжительность интервала в разряде (см. таблицу).

Такой показатель, как распределение времени открытия, подчиняется обычным математическим правилам и развивается по экспоненте. Например, показано, что добавление 3,2 мМ глюкозы (дозы, наиболее часто встречающейся в экспериментах) сокращает время открытия канала более чем на 9 % от исходного, тогда как средняя продолжительность интервала в разряде (в пачке) уменьшается на 8 %. Средняя продолжительность разряда сокращалась в 3 раза, а интервал между пачками увеличивался в 7,5 раза. Эти данные свидетельствуют о том, что глюкоза снижает способность каналов к открытию за счет одновременного сокращения длительности разрядов и увеличения продолжительности паузы между ними.

Аналогичные результаты получены нами и в случае применения глибенкламида. Аппликация 10 мМ препарата вызвала снижение вероятности открытия канала на 20 %, в то же время интервал между разрядами в пачке сокращался незначительно (на 1,5 %), а время открытия уменьшалось на 12 %. В то же время средняя продолжительность разряда сокращалась в 3 раза, а продолжительность межпачковых интервалов увеличивалась в 22 раза. Аналогичные результаты получены нами также при применении гликлазида и глипизид (см. таблицу).

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что все изученные нами препараты проявляют свое действие на K^+ -АТФ-чувствительные каналы, меняя степень их закрытия. В связи с этим возникает вопрос, проявляют ли они свое действие непосредственно на эти каналы или их влияние осуществляется за

счет изменения внутриклеточного метаболизма. Ограниченная серия исследований, проведенная нами на изолированной мембране β -клетки, показала, что аппликация глибенкламида в дозе от 50 до 100 мМ как на цитоплазматическую, так и на наружную поверхность мембраны снижала активность K^+ -АТФ-чувствительных каналов в несколько раз. Обращает на себя внимание, однако, тот факт, что добавление АТФ очень быстро способствовало восстановлению активности каналов. Эти исследования требуют своего продолжения.

Исследование прямого действия ряда широко используемых в клинике гипогликемических сульфонилмочевинных препаратов на активность метаболически регулируемых K^+ -АТФ-чувствительных ионных каналов плазматической мембраны β -клеток поджелудочной железы интактных взрослых крыс показало, что действие глибенкламида, гликлазида и глипизид является специфическим, дозозависимым и направлено главным образом на закрытие K^+ -АТФ-чувствительных каналов. Эти результаты подтверждают и дополняют полученные ранее данные [5, 12], в которых было показано ингибирующее действие толбутамида на активность K^+ -АТФ-чувствительных каналов. Более того, было показано, что этот эффект толбутамида и глюборида возрастает в присутствии АТФ [7, 13]. Аналогичное действие проявляют и другие нуклеотиды, например АДФ [12]. Особый интерес представляют данные литературы о том, что ни один из исследуемых сульфонилмочевинных препаратов не влияет на одиночные K^+ -АТФ-независимые каналы, которые также обнаружены в β -клетках островковой ткани поджелудочной железы [4]. Полученные нами данные, а также данные литературы доказывают специфическое влияние

сульфонилмочевинных препаратов на уровне K^+ -АТФ-чувствительных каналов, которые являются стратегически важной точкой в реализации цепи стимул — секреция. Эти каналы ответственны за проявление прямого фармакологического действия на процессы электрогенеза, а также секрецию инсулина β -клетками. Эти данные вносят определенную ясность в вопрос о том, что секретогенный эффект сульфониломочевинных препаратов нельзя объяснить только их гипогликемическим действием на уровне печени путем изменения обмена гликогена [10, 11]. Идея о ведущей роли K^+ -АТФ-чувствительных каналов в процессах секреции инсулина β -клетками подтверждается также данными о том, что такие препараты, как гидрохлортиазид и фуросемид, будучи сульфониламидными диуретиками, не влияют на активность K^+ -АТФ-чувствительных каналов, проявляя гипергликемический эффект *in vivo* [8].

Следует обратить внимание также на тот факт, что действие исследуемых нами сульфониломочевинных препаратов на K^+ -АТФ-чувствительные каналы подобно эффекту глюкозы. Эти препараты вызывают значительное и обратимое снижение длительности разрядов K^+ -АТФ-каналов за счет снижения продолжительности разряда каждого индивидуально открытого канала приблизительно на 20 %. Ни глюкоза, ни применяемые нами препараты не вызывали значительных изменений длительности разрядов закрытых каналов в пачке, однако они увеличивали среднее время между разрядами в несколько раз.

При обсуждении вопроса о точке приложения действия гипогликемических сульфониломочевинных препаратов в сопоставлении с аналогичными эффектами некоторых нуклеотидов — типа АТФ или АДФ, возникает ряд проблем, касающихся наличия мест связывания на уровне ионных каналов, их качественной и количественной оценки. Неясен вопрос о гомологичности рецепторов данных соединений и возможности перекрестного связывания этих наиболее физиологически активных препаратов.

В свете полученных данных возникает вопрос об особенностях функционирования ионных каналов в β -клетках, полученных из островковой ткани животных с различной степенью повреждения поджелудочной железы. Решение его очень важно для специалистов-диабетологов как при выборе препарата для терапии конкретного больного, так и при поисках новых высокоэффективных сахаропонижающих препаратов.

Выводы

1. Показано специфическое действие глибенкламида, гликлазида и глипизиды на K^+ -АТФ-чувствительные каналы β -клеток, проявляющееся

в снижении их активности, вплоть до закрытия, что способствует началу процесса секреции инсулина.

2. Глибенкламид является наиболее активным препаратом в своем влиянии на мембрану β -клетки и проявляет свое действие на кинетику K^+ -АТФ-чувствительных каналов аналогично эффекту глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyd A. E. // *Diabetes*.— 1988.— Vol. 37.— P. 847—850.
2. Colquhoun E., Sigworth F. I. // *Single Channel Recording* / Eds B. Sackmann, E. Neher.— New York, 1983.— P. 191—263.
3. Cook D., Ikeuchi M. // *Diabetes*.— 1989.— Vol. 38.— P. 416—421.
4. Dunne M. I., Illot F. C., Petersen O. H. // *J. Membr. Biol.*— 1987.— Vol. 99.— P. 215—224.
5. Gillis K. D., Gee W. M., Hammond A. et al. // *Amer. J. Physiol.*— 1989.— Vol. 257.— P. 1119—1127.
6. Hamill O. P., Marty A., Neher E. et al. // *Pflügers Arch.*— 1981.— Vol. 391.— P. 85—100.
7. Henquin J. C., Meissner H. P. // *Biochem. Pharmacol.*— 1982.— Vol. 31.— P. 1407—1415.
8. Loubatieres A. // *The Diabetic Pancreas* / Eds B. W. Wolk, K. E. Wellman.— London, 1977.— P. 489—515.
9. Misler S., Falke L., Gillis K., McDaniel M. L. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*.— 1986.— Vol. 83.— P. 7119—7123.
10. Rorsman P., Trube G. // *J. Physiol. (Lond.)*.— 1986.— Vol. 374.— P. 531—550.
11. Trube G., Rorsman P., Ohno-Shosaku T. // *Pflügers Arch.*— 1986.— Vol. 407.— P. 493—499.
12. Zuenkler B. J., Lins S., Ohno-Shosaku T. et al. // *FEBS Lett.*— 1988.— Vol. 239.— P. 241—244.
13. Zuenkler B. J., Lenzen S., Manner K. et al. // *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.*— 1988.— Vol. 337.— P. 225—230.

Поступила 28.01.93

V. N. Babichev, N. S. Ignatyev, M. I. Balabolkin —
ATP-DEPENDENT K^+ CHANNELS OF PANCREATIC
 β -CELLS UNDER THE EFFECTS OF SOME SULFONYL-
UREA DRUGS

The authors analyze the relationships between electrophysiologic processes taking place on β -cell membranes under the effects of some second generation sulfonylurea drugs: glycaside, glybenclamide, and glypizine and their secretogenic effects on insulin secretion. All the tested drugs induced complete blocking of K^+ -ATP-dependent channels when administered in concentrations from 1 to 20 μ M (physiologic doses). Glucose had a similar effect. The canal is closed very soon, within 30 sec, and is closed for approximately 10 min, rapidly opening after the drug is washed away. Reduced activity of the channels up to their closure is conducive to the onset of insulin secretion. Glybenclamide proved to be the most potent suppressor of individual channel activity, this being confirmed by its more potent hypoglycemic effect as compared to glycaside or glypizine.

Я. Х. Туракулов, Р. Б. Буриханов, П. П. Патхитдинов, А. И. Мыслицкая

ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ СЕКРЕЦИИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Лаборатория биохимии гормонов (зав. — акад. АН Республики Узбекистан Я. Х. Туракулов) Института биохимии (дир. — член-корр. АН Республики Узбекистан Т. С. Саатов) АН Республики Узбекистан, Ташкент

В процессе жизнедеятельности организму человека и животного постоянно приходится сталкиваться с различными стресс-факторами.

Имеются многочисленные данные, показывающие, что стресс может служить патологической основой развития различных заболеваний, количество которых в последнее время непрерывно возрастает [1, 3, 6].

Считается, что основой развития болезней при длительном стрессировании организма является продолжительное влияние гормонов, участвующих в формировании стрессовой реакции и вызывающих серьезные нарушения в обмене липидов, углеводов и электролитов [3].

Есть сведения о том, что психическая травма является причиной примерно 80 % всех случаев заболеваний базедовой болезнью [4].

Однако именно функция тиреоидной оси меньше всего изучена при воздействии стресса на организм [7]. Недостаточно изучено влияние стрессовых факторов на процесс секреции и метаболизма тиреоидных гормонов, а также на изменения, вызываемые этими факторами в органах-мишенях.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение влияния иммобилизационного стресса на процесс секреции тиреоидных гормонов.

Материалы и методы

В экспериментах использовали 60 крыс-самцов линии Вистар массой тела 180–200 г.

Крыс содержали в виварии в стандартных условиях на нормальной диете. Иммобилизацию осуществляли фиксированием крыс на спине в течение 2 мин с последующим повторением процедуры через 2 мин. Данный интервал был выбран в связи с указанием [2], что это время является минимальным между воздействиями, в течение которого биоэлектрические и вегетативные реакции успевают возвратиться к исходному уровню.

После иммобилизации крыс анестезировали препаратом калипсол (Calypsol, Будапешт, Венгрия) — 25 мг/кг, фиксировали на спине, разрезом по центральной линии вдоль трахеи открывали щитовидную железу и препарировали отходящие от ее долей вены. Для предотвращения тромбообразования операционную область обрабатывали раствором гепарина (0,025 ЕД/мл). Сосуды, отходящие от кра-

ниального полюса и медиальной поверхности, пережигали, кровь собирали с каудального полюса обеих долей при помощи системы микроотсоса. Все исследуемые препараты животным вводили внутривенно.

В плазме крови определяли концентрации тиреоидных гормонов при помощи наборов РИО-Т₄-ПГ, РИО-Т₃-ПГ ИБОХ, Минск, Белоруссия.

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: И-1 — интактные животные; И-2 — иммобилизация в течение 2 мин; И-3 — двукратная иммобилизация по 2 мин с интервалом между воздействием 3 мин; И-4 — троекратная иммобилизация; И-5 — четырехкратная иммобилизация; И-6 — интактные животные; И-7 — двукратная иммобилизация с забоем на следующий день; И-8 — контроль (введение 0,9 % раствора NaCl); И-9 — введение 0,9 % раствора NaCl за 1 ч до иммобилизации; И-10 — введение 6-п-пропил-2-тиоурацила (1 мкг на 100 г массы тела; «Sigma», США); И-11 — введение пропранолола (1 мкг/100 г; «Sigma», США); И-12 — введение празозина (1 мкг/100 г; «Sigma», США).

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 видно, что кратковременная иммобилизация вызывает значительное увеличение секреции как тироксина (Т₄), так и трийодтиронина (Т₃), причем максимальное увеличение концентрации гормонов в тиреоидной крови наблюдалось при двукратной иммобилизации. Последующее повторение стрессового воздействия сохраняло повышенный уровень секреции, но не столь ярко выраженный, как в эксперименте И-3. Следует отметить, что секреция Т₃ увеличивалась значительнее, чем секреция Т₄. Отношение Т₃/Т₄·100, принятое нами в качестве показателя тиреоидной конверсии Т₄ [5], имело тенденцию к увеличению при кратковременной иммобилизации с пиком активности при двукратном стрессовом воздействии, что говорит об увеличении активности 5'-монодейодирования Т₄.

При повторных кратковременных иммобилизациях повышенный уровень секреции сохранялся, но недолговременно. На следующий день после стрессирования не наблюдалось разницы в уровне секреции тиреоидных гормонов (табл. 2).

В работе [6] указывается на то, что щитовидная железа вовлекается в реакцию факти-

Таблица 1
Секреция тиреоидных гормонов при иммобилизации крыс ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа животных				
	И-1	И-2	И-3	И-4	И-5
Т ₄ , нмоль/л	41,31±1,59	68,72±0,68*	86,16±0,91*	64,52±0,47*	54,92±0,74*
Т ₃ , нмоль/л	0,73±0,05	3,00±0,17*	5,18±0,72*	2,12±0,12*	1,85±0,07*
Т ₃ /Т ₄ ·100	1,76	4,37	6,01	3,34	3,39

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочка — достоверность изменений по сравнению с контрольными животными ($p<0,001$).

Секреция тиреоидных гормонов при остром стрессе на фоне введения различных препаратов ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа животных				
	И-8	И-9	И-10	И-11	И-12
T_4 , нмоль/л	$44,29 \pm 1,32$	$66,94 \pm 4,73^*$	$87,10 \pm 7,21^*$	$79,17 \pm 3,79^*$	$46,60 \pm 2,79$
T_3 , нмоль/л	$0,98 \pm 0,03$	$3,46 \pm 0,13^*$	$1,76 \pm 0,39^*$	$3,38 \pm 0,64^*$	$1,23 \pm 0,23$
$T_3/T_4 \cdot 100$	2,22	5,17	2,02	4,26	2,64

Таблица 2

Секреция тиреоидных гормонов в различные сроки после двукратной иммобилизации ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель	Группа животных	
	И-6	И-7
T_4 , нмоль/л	$57,61 \pm 3,86$	$56,83 \pm 6,58$
T_3 , нмоль/л	$1,33 \pm 0,38$	$1,32 \pm 0,33$
$T_3/T_4 \cdot 100$	2,31	2,32

чески сразу после начала влияния стресс-фактора на организм. Увеличение секреции тиреоидных гормонов при кратковременной иммобилизации наблюдали Р. Langer и соавт. [8], однако более длительное стрессирование крыс не влияло на содержание тиреоидных гормонов в плазме крови.

Увеличение образования гормонально более активного T_3 в этот период, возможно, способствует быстрой активации метаболических процессов и повышению реактивности организма, что позволяет эффективнее справляться с изменениями, вызываемыми стрессовым воздействием.

Снижение до контрольных значений концентрации тиреоидных гормонов при увеличении количества повторных воздействий, видимо, связано с быстрой адаптацией организма крыс к данному виду стресса.

По мнению М. Вигаши [3], у крыс психосоциальные и соматические стрессоры вызывают комплексную, но однообразную нейроэндокринную активацию, характеризующуюся мощной адренокортикальной секрецией и прекращением секреции соматотропного гормона.

Р. Langer и соавт. [8] считают, что увеличение секреции тиреоидных гормонов при таком виде воздействия на организм крыс может быть опосредовано биогенными аминами, действие которых может быть блокировано α -адренергическими блокирующими агентами.

И действительно, мы наблюдали подавление увеличения секреции тиреоидных гормонов при введении α -блокатора празозина. Введение же β -адреноблокатора пропранолола не вызывало значительных изменений (табл. 3).

То, что при кратковременной иммобилизации увеличивается активность тиреоидной конверсии T_4 , было подтверждено в экспериментах по введению специфического блокатора 5'-дейодирова-

ния — 6-п-пропил-2-тиоурацила, при действии которого снижался показатель $T_3/T_4 \cdot 100$ (см. табл. 3).

Таким образом, нами было показано зависимость от катехоламинов увеличение секреции тиреоидных гормонов и активности конверсии T_4 при остром стрессе у крыс.

Выводы

1. Иммобилизация крыс в течение 2 мин с повторением через 3 мин вызывает значительное увеличение секреции тиреоидных гормонов.

2. Данное увеличение секреции отменяется введением за 1 ч до воздействия α -блокатора празозина.

3. Острый стресс, вызываемый повторной иммобилизацией, увеличивает активность тиреоидной конверсии T_4 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. Н. Здоровье и стресс. — М., 1986. — С. 7—8.
2. Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. — Киев, 1983. — С. 64.
3. Вигаши М. // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск, 1990. — С. 6—17.
4. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1986. — С. 94—96.
5. Туракулов Я. Х., Ташходжаева Т. П., Буриханов Р. Б. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 5. — С. 72—76.
6. Фурдуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. — Кишинев, 1986. — С. 16—24, 75—88.
7. Эверли Дж. С., Розенфельд Р. Стресс: Природа и лечение. — М., 1985. — С. 224.
8. Langer P., Vigaš M., Kvernanský R. // Acta endocr. (Kbh.). — 1983. — Vol. 10, N 4. — P. 443—449.

Поступила 29.07.92

Ya. Kh. Turakulov, R. B. Burikhanov, P. P. Patkhidinov, A. I. Myslitskaya — IMMOBILIZATION STRESS EFFECT ON THYROID HORMONE SECRETION

Analysis of blood flowing from the rat thyroid has shown that an acute immobilization stress enhanced thyroid hormone secretion with an increase of the $T_3/T_4 \cdot 100$ index. The most marked response to stress was observed after repeated 2 min immobilization with a 3 min interval. Such increase of secretion was arrested by injection of prazosin, an α -adrenoblocker. Propylthiouracil injected an hour before the experiment reduced T_4 thyroid conversion index. These results permit a conclusion that short-term repeated immobilization enhanced thyroid hormone secretion via α -adrenergic system stimulation, this being paralleled by increased production of hormonally more active T_3 .

А. В. Павлов, Т. Р. Доборджинидзе, Т. Л. Миро, Ю. К. Александров

РЕГЕНЕРАЦИЯ ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ РЕЗЕЦИРОВАННЫХ УЧАСТКОВ ОРГАНА

Кафедра гистологии с эмбриологией (и. о. зав. — проф. А. В. Павлов) и кафедра хирургии (зав. — проф. Г. А. Суханов) педиатрического факультета Ярославского медицинского института

При хирургических вмешательствах на щитовидной железе (ЩЖ) используются варианты частичных резекций с оставлением как центральных, так и периферических участков долей [3, 11]. Структура ЩЖ ряда млекопитающих и человека имеет региональные особенности: краевые отделы органа содержат наиболее крупные фолликулы, между которыми отсутствуют С-клетки (кальцитocyты); последние сконцентрированы преимущественно в центромедиальных участках долей [4, 9]. По мнению ряда авторов, именно центральные отделы ЩЖ, содержащие комплексы фолликул — С-клетки, характеризуются усиленным метаболизмом гормонов и являются наиболее функционально активными как в норме, так и при тиреоидной патологии [2, 8]. В свете этих данных существенный интерес представляет вопрос о наличии особенностей в структуре и функции регенерирующих фрагментов ЩЖ в зависимости от того, какие (центромедиальные или периферические) участки долей являются источником восстановления. Проведение подобного исследования и явилось задачей настоящей работы.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 24 белых крысах (самцы) массой 200—250 г. Операции производили под гексеналовым наркозом (60 мг на 1 кг массы тела внутривенно). В 2 сериях использованы разные модели частичной резекции ЩЖ (рис. 1). Обязательным условием проведения операций было сохранение одной из двух основных околощитовидных желез, что предотвращало развитие гипокальциемии у крыс [6]. Количество удаленной железистой ткани контролировали в ходе операции взвешиванием резецированных фрагментов на торсионных весах.

I серия. 6 крысам рассекали перешеек ЩЖ и удаляли по 40 % каждой доли: слева — центромедиальную, справа — периферическую часть (см. рис. 1, б). В результате операции у каждого животного оставались по 2 изолированных друг от друга фрагмента ЩЖ, состоящих преимущественно из центромедиальных (справа) и наружных (слева) участков долей.

II серия. Удаляли правую и часть левой доли ЩЖ в двух вариантах (по 6 животных в группе): с сохранением или без сохранения центромедиальных ее участков (см. рис. 1, в, г). Суммарный объем резекции в обоих случаях составил 75 % массы органа.

Контролем служили 6 intactных крыс. Через 30 сут после операции животных забивали передозировкой паров эфира. ЩЖ подопытных и контрольных животных взвешивали на торсионных весах, фиксировали по Буэну и заливали в парафин. Срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, эозин-фосфорномolibденовой кислотой-метилловым синим по Меллендорфу и по Мак-Манусу (ШИК-реакция). У intactных животных импрегнационным методом Сивира — Мангера выявляли популяцию С-клеток. У подопытных крыс эту реакцию не проводили, так как ранее нами было показано, что при регенерации ЩЖ количество С-клеток по сравнению с контролем практически не увеличивается, не изменяется и их распределение в доле [7].

В сыворотке крови контрольных и подопытных (II серия) крыс радиоиммунологически (тест-набор отечественного производства) определяли содержание трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄).

Винтовым окуляром-микрометром МОВ-1-16Х определяли среднюю высоту фолликулярного эпителия, а также измеряли длинный (L) и короткий (B) поперечники фолликулов (по 100 фолликулов у животного). Средний диаметр фолликулов (D) рассчитывали по формуле $D = (L + B) / 2$. Стереологическим методом «полей» с помощью окулярной вставки с 60 равноудаленными точками (об. 40, ок. 7, бинокулярная насадка 1,5X) определяли относительные объемы тканевых компонентов органа [1], на основании полученных показателей рассчитывали индекс активации ЩЖ — соотношение объемных фракций эпителия и коллоида [10]. Среднее количество С-клеток в единице площади среза определяли на основании изучения у каждого intactного животного 200 квадратных полей зрения размером 100X100 мкм (об. 90, ок. 7, бинокулярная насадка 1,5X). У контрольных крыс морфометрический анализ проводили отдельно в центромедиальных и краевых участках долей ЩЖ, за условную границу между ними принимали линию разреза долей в I серии). Результаты обрабатывали методами вариационной статистики. Сопоставление средних величин показателей проводили между правосторонними и левосторонними регенератами (I серия), различными вариантами операции (II серия), а также между опытом и соответствующим участком долей ЩЖ в контроле.

Результаты и их обсуждение

Результаты количественных исследований обобщены в таблице.

В центральных отделах ЩЖ intactных животных объемная фракция фолликулярного эпителия и среднее количество С-клеток в единице площади среза, оказались соответственно на 10 % и в 6 раз больше, а средний диаметр фолликулов и относительный объем коллоида — на 26 и 40 % меньше, чем в периферических отделах органа. Как следствие этого, величина индекса активации в центре ЩЖ превышала таковую на периферии в 1,8 раза. В то же время достоверных различий между изученными участками долей в средней высоте фолликулярного эпителия не обнаружено. Анализ распределения диаметров (D) фолликулов пока-

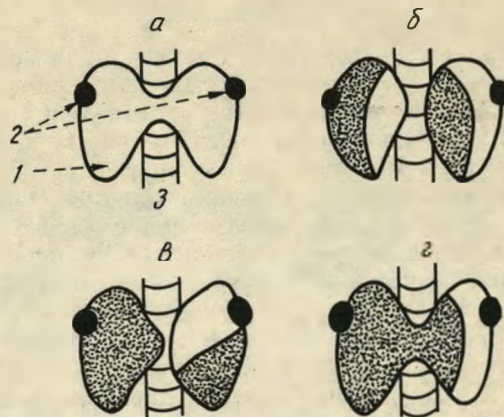


Рис. 1. Используемые варианты операций на ЩЖ.

а — intactные крысы (1 — щитовидная железа, 2 — околощитовидные железы, 3 — трахея); б — I серия, в, г — II серия.

Морфофункциональные показатели ЩЖ в контроле и через 30 сут после различных вариантов резекции

Показатель	Варианты операции (в контроле — соответствующие участки долей ЩЖ)		p
	с сохранением центрор- медиальных отделов	без сохранения центрор- медиальных отделов	
Контроль			
Средняя высота фолликулярных кле- ток, мкм	11,0±0,4	10,9±0,4	>0,05
Относительный объем, %:			
эпителия	77,1±1,9	69,9±2,5	<0,05
коллоида	10,0±1,4	16,7±2,0	<0,05
Индекс активации	7,7±1,5	4,2±0,7	<0,05
Средний диаметр фолликулов, мкм	46,7±2,0	62,9±3,3	<0,01
Среднее количество С-клеток в поле зрения	2,55±0,2	0,44±0,1	<0,01
I серия			
Масса регенерата, мг	14,4±0,7	14,3±0,2	>0,05
Средняя высота фолликулярных кле- ток, мкм	13,9±0,7*	13,2±0,5*	>0,05
Относительный объем, %:			
эпителия	81,0±1,3	79,6±0,7	>0,05
коллоида	5,9±0,6**	7,4±0,7*	>0,05
Индекс активации	13,7±1,8**	10,8±1,2*	>0,05
Средний диаметр фолликулов, мкм	50,5±1,0	52,6±0,8**	>0,05
II серия			
Масса регенерата, мг	19,5±1,3	21,1±1,5	>0,05
Средняя высота фолликулярных кле- ток, мкм	12,6±0,4*	13,4±0,4*	>0,05
Относительный объем, %:			
эпителия	85,1±1,2*	82,6±0,8*	>0,05
коллоида	2,2±0,3**	1,7±0,2**	>0,05
Индекс активации	38,7±6,7**	48,6±7,0**	>0,05
Концентрация гормонов в сыворот- ке крови, нмоль/л:			
Т ₃	0,55±0,05	0,62±0,12	>0,05
Т ₄	2,5±1,1	4,2±1,4	>0,05

Примечание. Одна звездочка — $p < 0,05$; две звездочки — $p < 0,01$ по сравнению с соответствующим участком доли ЩЖ в контроле. У интактных крыс концентрация T₃ и T₄ составила соответственно $0,58 \pm 0,07$ и $2,7 \pm 0,8$ нмоль/л, а масса ЩЖ — $31,9 \pm 2,2$ мг.

зал (рис. 2), что в центромедиальных отделах долей ЩЖ 59 % составляют мелкие фолликулы ($D=25-42$ мкм), в то время как на периферии преобладают (60 %) фолликулы средних размеров ($D=50-90$ мкм), а также содержится в 4 раза больше крупных фолликулов ($D>100$ мкм).

Сравнение количественных показателей строения правосторонних и левосторонних регенерирующих фрагментов ЩЖ (I серия), а также морфофункционального состояния регенератов после различных вариантов субтотальной резекции органа (II серия) показало, что ни по одному из изученных параметров достоверных различий не обнаружено.

При сопоставлении с соответствующим контролем установлено, что в наибольшей степени структура регенерата изменяется, когда источником восстановления является периферический отдел долей. Так, в I серии опытов при резекции центромедиальных участков объемная фракция эпителия возросла на 12 %, коллоида — снизилась в 2,3 раза, индекс активации увеличился в 2,6 раза (при резекции периферических отделов эти показатели изменились в меньшей степени — соответственно на 5 %, в 1,7 и 1,8 раза). В случае сохранения периферических участков обнаружено уменьшение среднего поперечника фолликулов на 16 % по сравнению с контролем за счет возрастания в 2,8 раза относительного количества микрофолликулов диаметром 28—34 мкм. В то же время при сохранении центромедиальных участков сред-

ний диаметр фолликулов и характер распределения последних по размерным классам не отличались от показателей соответствующих участков долей ЩЖ в контроле (см. рис. 2).

Во II серии в результате аналогичных по направленности, однако более выраженных количественно изменений объемных фракций эпителия и коллоида индекс активации возрос в 1,6 раза по сравнению с соответствующим контролем в случае преимущественного сохранения во время операции периферических отделов ЩЖ и только в 5 раз — при сохранении центромедиальных ее участков.

Результаты эксперимента однозначно свидетельствуют, что тиреоидная паренхима как центромедиальных, так и периферических отделов долей ЩЖ в равной мере способна к регенеративному росту, проявляющемуся на клеточном уровне в гипертрофии тироцитов (о чем объективно свидетельствует увеличение средней высоты фолликулярного эпителия [10], а на тканевом — в гиперплазии клеток и интенсивном фолликулогенезе [5]). Это связано, очевидно, с тем, что процессы пролиферации в ЩЖ при ее физиологической и репаративной регенерации протекают мозаично по всему органу [4, 5]. Полученные данные, а также результаты наших более ранних наблюдений [7] о невысоких по сравнению с фолликулярным эпителием пролиферативных потенциях С-клеток и снижении относительного количества последних в паренхиме регенерирующей ЩЖ не дают оснований говорить о существенной роли кальцитицитов в обеспечении процессов адаптивного роста органа. Тиреоидная паренхима периферических отделов обладает высокой пластичностью и способна к столь же полноценной как в структурном, так и в функциональном отношении регенерации, что и железистая ткань центромедиальных отделов долей, содержащая основную часть внутриорганных С-клеток.

Выводы

1. Центромедиальные отделы долей щитовидной железы интактных крыс по сравнению с периферическими их участками характеризуются большими величинами относительного объема фолли-

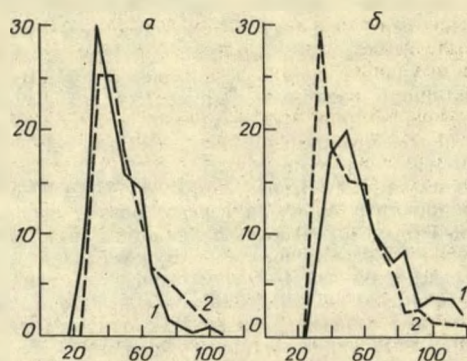


Рис. 2. Гистограммы распределения фолликулов различного диаметра в контроле и через 1 мес после частичной резекции ЩЖ с сохранением центромедиальных (а) или периферических (б) отделов долей (I серия).

1 — соответствующий участок органа в контроле, 2 — опыт. По оси ординат — частота фолликулов каждого класса (в %); по оси абсцисс — средний диаметр фолликулов (в мкм).

кулярного эпителия (на 10 %) и содержания С-клеток в единице площади среза (в 6 раз), а также меньшими значениями среднего диаметра фолликулов (на 26 %) и объемной фракции коллоида (на 40 %).

2. Тиреоидная паренхима различных отделов ЩЖ в равной мере способна к полноценной регенерации: через 30 сут после частичной резекции одинаковых по объему центромедиальных или периферических участков долей ЩЖ достоверных различий в количественных показателях строения (масса, объемные фракции тканевых компонентов, средний диаметр фолликулов и высота фолликулярного эпителия) и гормональной активности регенератов между разными вариантами операций не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г., Яблунский Н. И., Губенко В. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. — М., 1981.
2. Архипенко В. И., Федченко Н. П. // Арх. анат. — 1983. — Т. 85, № 12. — С. 27—34.
3. Басинский В. А. // Здравоохр. Белоруссии. — 1986. — № 2 — С. 16—19.
4. Гибадулин Р. А., Романов Ю. А. // Клеточное обновление. — Л., 1966. — С. 207—219.
5. Глумова В. А. // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций — М., 1987. — С. 320—328.

6. Павлов А. В. // Арх. анат. — 1983. — Т. 85, № 12. — С. 75—81.
7. Павлов А. В., Антипанова Е. М. // Там же. — 1988. — Т. 94, № 1. — С. 84—89.
8. Ташкэ К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию: Пер. с рум. — Бухарест, 1980.
9. Федченко Н. П. // Арх. анат. — 1983. — № 3. — С. 60—66.
10. Kalisnic K. M. // Stereol. Jugosl. — 1981. — Vol. 3, Suppl. 1. — P. 547—569.
11. Kümmel B. B. Chirurgische Operationslehre. — Leipzig, 1971.

Поступила 03.03.93

A. V. Pavlov, T. R. Doborzghinidze, T. L. Miro, Yu. K. Alexandrov — THYROID REGENERATION IN VARIOUS LOCALIZATIONS OF THE RESECTED FRAGMENTS OF THE ORGAN

Structure and function of the regenerating thyroid fragment were studied in 18 adult white rats 30 days after partial resection of centromedial or peripheral fragments of the lobes similar in size using quantitative methods (organometry, histometry, measurements of blood serum hormones). The volume of glandular tissue removed in two series of experiments was 40 and 75 % of the total thyroid mass of experimental animals. Centromedial portions of the thyroid of intact rats were characterized by greater follicular epithelium volume (by 10 %) and C-cell content per section area (six-fold), as well as by a lesser mean diameter of the follicles (by 26 %) and colloid volumic fraction (by 40 %) in comparison with the peripheral segments. No reliable differences in the quantitative structural parameters (mass, tissue component volumic fractions, mean follicular diameter and follicular epithelium height) and hormonal activity of the regenerated tissue in the two variants of surgery were observed. The results indicate that thyroid parenchyma of various portions of the organs is similarly capable of full-value regeneration.

ОБЗОРЫ

© Е. Н. ЗЛОБИНА, И. И. ДЕДОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1]-07(048.8)

Е. Н. Злобина, И. И. Дедов

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Институт иммунологии Минздрава РФ, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Термин «иммунопатогенез инсулинзависимого сахарного диабета» обозначает наблюдающийся на доклиническом этапе заболевания процесс деструкции секретирующих инсулин β-клеток под действием иммунокомпетентных клеток-эффекторов и выделяемых ими медиаторов, а также гуморальных факторов иммунного ответа.

В настоящий момент не ясно, каким образом нарушается иммунологическая толерантность и развивается иммунный ответ к собственным антигенам β-клеток. Возможно, процесс инициируется высвобождением или повреждением этих антигенов под действием эндогенных (изменение структуры генов главного комплекса гистосовместимости человека — МНС) или экзогенных (вирусная инфекция) факторов. Затем в островке появляются макрофаги, а на β-клетках — молекулы МНС II класса, и начинается процессинг антигена с помощью антигенпредставляющих клеток (АПК). Презентируемый антиген в связи с молекулами МНС II класса располагается Т-хелперами (Т_h), инфильтрирующими островок. В свою очередь Т_h активируют АПК, секретирующие цитокины. Цитокины амплифицируют иммунный ответ Т-, В-, НК-клеток и макрофагов в отношении островковых клеток-мишеней, а ростовые факторы вызывают клональную экспансию предшественников Т- и В-лимфоцитов. Затем факторы дифференцировки приводят к образованию цитотоксических / супрессорных Т-лимфоцитов (Т_uс), разрушающих β-клетки при прямом межклеточном контакте, и плазматических клеток, продуцирующих аутоантитела, в том числе цитотоксичные

в отношении островковых клеток. Иммунный ответ ограничен во времени существованием антигена-мишени: после разрушения большей части β-клеток и элиминации антигена этот процесс заканчивается [1].

1. Роль факторов генетической предрасположенности в развитии инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД)

Основной гипотезой, объясняющей происхождение ИЗСД, является аутоиммунитет, опосредованный генами МНС [2—6]. Популяционное обследование населения позволяет выявить факторы генетической предрасположенности к ИЗСД — 95 % европейцев, больных ИЗСД, экспрессируют HLA DR3 и/или DR4 [7—9]. Более 95 % DR4(+) больных ИЗСД экспрессируют аллель DQw 3.2 [10]. Следовательно, эти аллели ассоциируются с развитием заболевания. Однако аллели HLA DR3 и DR4 обнаружены также у 40 % лиц, не страдающих ИЗСД [11, 12].

Напротив, экспрессия антигенов DR2 у больных ИЗСД практически не встречается. В то же время рестрикционный анализ геномной ДНК различных гаплотипов DR2 (+) выявил аллельный вариант DwAZH, практически не встречающийся в здоровой популяции, но характерный для большинства DR2 (+)-больных ИЗСД [13]. Таким образом, аллель DwAZH гаплотипа DR2(+) и аллель DQw 3.2 гаплотипа DR4(+), несмотря на структурные различия, функционируют как гены предрасположенности к ИЗСД [14].

Возникает вопрос, не связано ли развитие ИЗСД с появлением мутантных аллелей HLA II класса. На молекулярном уровне обнаружены единичные мутации — в молекуле DQ (у DR4(+)- и DR2(+)-больных ИЗСД) в положении 57 β -цепи находились аминокислоты аланин, валин или серин. Напротив, у здоровых лиц в положении 57 β -цепи, как правило, определяется аспарагиновая кислота. Возможно, полиморфизм β -цепи DQ по аминокислоте в положении 57 определяет критическую роль молекулы DQ в развитии ИЗСД. Действительно, аллели DQ(+) с 2 остатками аспарагиновой кислоты резистентны к развитию заболевания [15]. У мышей всех линий, кроме NOD со спонтанным диабетом, в структуре гена I—A в положении 57 также находится аспарагиновая кислота [16].

В то же время не ясно, каким образом реализуется генетическая предрасположенность к ИЗСД. Вероятно, за счет изменений в строении β -цепи DQ-молекулы формируется структура, представляющая аутоантигены β -клеток Т-лимфоцитам. При этом появляются аутореактивные Т-клетки и развивается Т-клеточный ответ на инсулинпродуцирующие β -клетки.

II. Роль вирусов в развитии ИЗСД

У генетически предрасположенных к ИЗСД лиц заболевание развивается при наличии провоцирующих факторов, среди которых особое место занимает вирусная инфекция [17]. Несмотря на то что специфический диабетогенный вирус не обнаружен, в некоторых случаях ювенильного диабета в разрушенных островках выявляются вирусы [18, 19]. Так, из поджелудочной железы ребенка с остро протекающим ИЗСД был выделен вирус Коксаки В4, а трансфекция этого вируса мышам привела к пенетрации островковых клеток и развитию гипергликемии [20]. В то же время связь между развитием ИЗСД и инфицированием одним определенным вирусом не обнаружена. Показано, что целая группа вирусов разной природы (Коксаки, паротита, цитомегаловирус) вызывает нарушения функции β -клеток и клинические проявления диабета у генетически предрасположенных к ИЗСД лиц [21].

Еще более сложно определить роль вирусов в случае латентного диабета, развивающегося в зрелом возрасте. Не исключено, что вирус длительное время персистирует в β -клетках, не разрушая их, но постепенно нарушая синтез и секрецию инсулина [22, 23]. Персистирующая инфекция лимфотропным вирусом хориоменингита (ЛХМВ) у мышей — хорошо описанная экспериментальная модель участия вируса в развитии ИЗСД.

ЛХМВ обладает тропизмом к островковым клеткам, в которых он длительное время персистирует. При этом развивается избирательный дефицит вирусспецифических T_{H1} -лимфоцитов, что препятствует развитию иммунного ответа в отношении пораженных клеток [24, 25]. Однако ЛХМВ проникает во все виды островковых клеток, что противоречит специфичности иммунного ответа в отношении β -клеток при ИЗСД. В то же время появление вирусного гликопротеида на поверхности пораженных клеток может активировать механизмы иммунологического распознавания и аутоиммунной агрессии в отношении β -клеток [26].

Наличие антигенных эпитопов, общих для белков β -клеток и микроорганизма (так называемая молекулярная мимикрия), приводит к тому, что иммунный ответ начинает развиваться к антигенам вируса, а затем к собственным антигенам β -клеток организма-хозяина. Так, участок аминокислот белка (BOLF-1) вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) гомологичен положению 57 цепи DQw 3.2, ассоциированной с ИЗСД [27]. Согласно гипотезе молекулярной мимикрии, ткань поджелудочной железы вообще может быть не инфицирована вирусом, но являться вторичной мишенью перекрестной иммунной реактивности, развивающейся в другой ткани [28].

Возможно, на многие вопросы о взаимосвязи нарушений экспрессии генов МНС, вирусной инфекции или перекрестно-реактивного иммунного ответа можно будет ответить после идентификации антигенов-мишеней аутоиммунной агрессии при ИЗСД.

III. Нарушения клеточно-опосредованного иммунитета при развитии ИЗСД

В настоящее время выявлены различные механизмы destruction β -клеток: антителоопосредованная цитотоксичность, цитотоксическая деструкция за счет Т-клеток, увеличения активности НК-клеток и макрофагов, токсическое воздействие лимфокинов. Необратимому разрушению β -клеток и клинически манифестному ИЗСД предшествует длительный латентный период. Вместе с тем использовать биопсию под-

желудочной железы для исследования этого процесса *in situ* невозможно в связи с опасностью для жизни человека. Поэтому стадийность повреждений β -клеток полностью не изучена. Анализ нарушений клеточно-опосредованного иммунитета во многих случаях проводится с использованием клеток периферической крови больных ИЗСД, Т-клеточных линий и моделирования заболевания на животных.

III.1. Экспрессия антигенов МНС на β -клетках

D. Bottazzo в 1983 г. предположил, что первичным проявлением органоспецифического аутоиммунного заболевания может быть aberrантная экспрессия молекул МНС II класса на эндокринных клетках-мишенях, поскольку они активируют АПК. В 1985 г. ему удалось при аутопсии поджелудочной железы больного с недавно выявленным ИЗСД обнаружить экспрессию молекул II класса на β -клетках [29]. В дальнейшем аналогичные результаты получили еще на 14 аутопсийных образцах [30]. Была сформулирована следующая стадийность изменений *in situ*, приводящих к развитию ИЗСД: 1) индукция избирательной экспрессии молекул II класса на β -клетках; 2) моноклеарная инфильтрация островков (инсулит); 3) прогрессирующая деструкция β -клеток; 4) постепенное исчезновение моноклеарной инфильтрации и экспрессии МНС II класса в связи с субтотальным разрушением β -клеток [31].

Механизм появления молекул МНС II класса на β -клетках изучали *in vitro*, воздействуя на них лимфокинами. Оказалось, что интерферон (ИФ) не индуцирует экспрессию антигенов II класса [32]. Однако при использовании ИФ в сочетании с опухолерекротическим фактором на β -клетках появляются эти маркеры [33]. В то же время молекулы II класса экспрессируются и на α -клетках, следовательно, избирательный эффект в отношении β -клеток отсутствует, что противоречит предыдущему заключению. Обнаружить причинно-следственную связь между продукцией лимфокинов и появлением антигенов МНС трудно, так как источник лимфокинов — макрофаги и лимфоциты — в интактных островках отсутствуют. В дальнейшем при развитии инсулита и разрушении лимфоцитов могут высвобождаться лимфокины, однако не на начальном этапе диабетогенеза [34].

Теоретически возможно, что экспрессия молекул МНС II класса на β -клетках индуцируется вирусом или другим агентом, первично действующим на эндотелиальные клетки. Они в свою очередь секретируют дополнительные факторы, приводящие к селективной экспрессии маркеров МНС на β -клетках [35].

Кроме того, в пределах одного островка обнаруживается гиперэкспрессия антигенов МНС I класса на всех типах эндокринных клеток, предвещающая появление молекул II класса на β -клетках [36]. Не исключено, что эти двухэтапные изменения предшествуют развитию инсулита и разрушению β -клеток. В этом контексте интересны следующие наблюдения: ИФ *in vitro* участвует в регуляции экспрессии антигенов I класса на β -клетках, а инфицирование этих клеток диабетогенным реовирусом также приводит к усилению поверхностной экспрессии белков I класса, возможно, путем транскрипции соответствующих генов. Эти наблюдения вполне можно рассматривать как подтверждение роли вируса как промотора аутоиммунной деструкции β -клеток.

Вместе с тем ряд авторов считают, что это мнение ошибочно, так как большинство позитивных по II классу инсулинсодержащих клеток при развитии инсулите представляют собой моноклеары, поглотившие разрушенные β -клетки. Кроме того, у животных со спонтанным аутоиммунным диабетом — крыс BB и мышей NOD — aberrантная экспрессия молекул МНС II класса обнаруживается только при значительно развитом инсулите на фоне массивной деструкции β -клеток [37].

На большом патологоанатомическом материале (материалы аутопсии поджелудочной железы от 75 и биоптаты от 23 больных с дебютом ИЗСД, а также от 12 — с более длительным течением заболевания) исследовали взаимосвязь экспрессии антигенов МНС на островковых клетках и гистопатологических изменений островков. Антигены МНС II класса иммуноцитохимически идентифицировали у 21 из 23 больных с впервые выявленным ИЗСД только на β -клетках [38]. Подобных изменений не наблюдали в поджелудочной железе больных инсулиннезависимым сахарным диабетом, хроническим или острым панкреатитом, вызванным вирусом Коксаки В, кистозно-фиброзом поджелудочной железы. На основании этих наблюдений предположили, что aberrантная экспрессия продуктов МНС II класса на эндокринных клетках-

мишенях приводит к презентации органоспецифических поверхностных антигенов потенциально аутореактивным T_H , что вызывает аутоиммунный инсулит и деструкцию β -клеток.

III.2. Инсулит

W. Gerpts в 1965 г. впервые описал инфильтрацию островков поджелудочной железы больного ИЗСД мононуклеарами. Автор связал этот процесс с деструкцией β -клеток и ввел термин «инсулит» для обозначения специфического аутоиммунного воспаления островка.

В доклинической стадии ИЗСД инсулит наблюдается в 13—75 % островков и неравномерно выражен в пределах поджелудочной железы. Инсулит характерен для островков, в которых сохранилась значительная часть β -клеток: у больных, умерших вскоре после клинической манифестации ИЗСД, обнаруживается мононуклеарная инфильтрация до 23 % островков, содержащих инсулинпозитивные клетки и только в 1 % опустошенных островков [39].

В настоящее время стадийность развития инсулита и повреждения β -клеток наиболее полно изучена у крыс ВВ. При исследовании серийных срезов островков и биоптатов поджелудочной железы выделены 3 стадии развития инсулита: 1-я стадия — инфильтрация активированными макрофагами с фенотипами ED1+, W3/25+, Oх3/6/17+, ED2—, усиление экспрессии антигенов МНС II класса по периферии островков [40—43]. На этой стадии развития инсулита T_H , NK- и В-клетки обнаруживаются в количестве менее 1 на срез; 2-я стадия — массивная инфильтрация макрофагами, единичными Oх19+ T -клетками и Oх8+ NK-клетками; 3-я стадия — инфильтрация T - и NK-клетками и массивная инфильтрация Oх12+ В-лимфоцитами.

Состав инсулярного инфильтрата у мышей NOD практически не отличается от такового у крыс ВВ [44, 45]. В целом определяется 20,4—28,1 % T -лимфоцитов, среди которых преобладают L3T4+ T_H ; 28,8—30,8 % В-лимфоцитов, 22,8—32,2 % МНС II+ клеток, преимущественно макрофагов, и 5,5—8,5 % активированных T - и NK-клеток (AMT 13+; 7 D4+).

III.3. Иммунокомпетентные клетки-эффекторы деструкции β -клеток

Анализ развития инсулита позволяет предположить, что в деструкции β -клеток участвуют различные клетки-эффекторы [46,47]. Основная гипотеза, объясняющая нарушения клеточно-опосредованного иммунитета в диабетогенезе, — активация аутореактивных T -клеток, несущих рецепторы к антигенам β -клеток и инсулину, но не к антигенам другой тканевой специфичности [48—51]. Действительно, мононуклеары периферической крови (МПК) больных ИЗСД обладают способностью размножаться в ответ на эти антигены и вызывают клеточно-опосредованную деструкцию β -клеток [52—54]. Кроме того, стимулированные *in vitro* специфическим антигеном T -клетки выделяют фактор, ингибирующий миграцию лейкоцитов (ЛИФ), причем у больных ИЗСД повышенная секреция ЛИФ коррелирует с гиперчувствительностью на внутрикожное введение антигена [55]. T -клетки, специфические в отношении островковых антигенов, циркулируют в крови больных с впервые выявленным ИЗСД, а с увеличением его продолжительности исчезают [56].

В 2 из 3 случаев была также показана направленная миграция к островкам аутологичных МПК, предварительно выделенных у пациентов с остро развившимся ИЗСД, затем меченных изотопом и вновь введенных тем же больным [57]. Так как мононуклеары больных ИЗСД инфильтрируют островки, пролиферируют в ответ на антигены островковых клеток и мигрируют в этот орган, предположили, что возможен пассивный перенос заболевания при помощи МПК. Действительно, адоптивный перенос диабета осуществили при помощи T -клеточных линий, происходящих от лимфоцитов, инфильтрирующих островки мышей NOD [58]. Эти клетки по фенотипу преимущественно T_H и пролиферируют в ответ на антигены островковых клеток, а при введении по 15—20 млн T_H и $T_{H/C}$ -клеток облученным здоровым 4—6-недельным NOD-реципиентам вызывают у них развитие клинической картины диабета [59, 60]. Кроме того, введение активированных Кона спленоцитов от больных диабетом крыс ВВ молодым здоровым животным этой линии ускоряет процесс развития заболевания, а у резистентных к диабету крыс DR -ВВ и крыс Вистар в результате введения этих клеток развивается диабет [61, 62].

Роль T -лимфоцитов как эффекторов деструкции β -клеток ясна из предыдущих экспериментов. В то же время ряд

T -клеточных линий, экспрессирующих комплекс T -клеточных рецепторов (ТКР), обладает в отношении β -клеток не рестриктированной по МНС цитотоксичностью за счет субпопуляции ТКР(+) -клеток с фенотипом клеток-киллеров (NK) [63, 64]. Следовательно, NK-клетки также могут принимать непосредственное участие в разрушении β -клеток.

И наконец, существенная роль в деструкции β -клеток при развитии ИЗСД отводится макрофагам. При этом макрофаги могут разрушать их за счет образования свободных гидроксильных и кислородных радикалов, высвобождения протеаз или цитокинов. Показано, что активированные макрофаги здоровых доноров ингибируют секрецию инсулина в культуре островковых клеток [65, 66]. Кроме того, введение веществ, инактивирующих макрофаги, предотвращает развитие инсулита у крыс ВВ.

В то же время спленоциты больных ИЗСД не переносят заболевание реципиентам, не предрасположенным к диабету. Поэтому, несмотря на доказательство участия лимфоцитоэффекторов в деструкции β -клеток и их способности к адоптивному переносу заболевания, этим клеткам не отводится исключительная роль в патогенезе ИЗСД [67]. В настоящий момент также неизвестно, какая субпопуляция МПК является первичным эффектором деструкции β -клеток и какую роль в этом процессе играют цитокины [68, 69]. Так, на начальном этапе развития инсулита аутореактивные T_H участвуют в распознавании антигена и мигрируют в островки, но эти клетки способны переносить заболевание только в присутствии $T_{H/C}$ лимфоцитов. Несмотря на то что у больных вновь выявленным ИЗСД зачастую наблюдаются снижение активности T -супрессоров, повышенная активность NK-клеток и макрофагов, эти клетки в отличие от аутореактивных T_H не располагают специфическими структурами, распознающими антигены β -клеток. Таким образом, наиболее вероятный механизм избирательного поражения β -клеток заключается в кооперативном взаимодействии всех типов клеток-эффекторов.

IV. Нарушения гуморального иммунитета в патогенезе ИЗСД

До клинической манифестации ИЗСД в составе островкового инфильтрата обнаруживаются не только T -, но и преплазматические В-клетки, а в аффецированных эндокринных клетках — депозиты иммуноглобулинов и комплемента. В крови больных ИЗСД появляются аутоантитела к антигенам островковых клеток, увеличивается количество Ig-секретирующих В-лимфоцитов, что позволяет предположить участие в аутоиммунной деструкции β -клеток не только клеточных, но и гуморальных механизмов [70].

IV.1. Антигены-мишени аутоиммунной деструкции β -клеток

Активация клеточного и гуморального аутоиммунитета зависит от гипотетических антигенов-мишеней на β -клетках, которые при участии эндо- или экзогенных факторов, провоцирующих ИЗСД, высвобождаются или изменяют свою структуру и вызывают каскад иммунных реакций.

В настоящее время при помощи моноклональных антител (МКА) охарактеризован ряд антигенов островковых клеток протеновой, гликопротеиновой, гликолипидной и ганглиозидной природы. Описана значительная молекулярная гетерогенность органоспецифических антигенов β -клеток, которые представлены основными комплексами с мол.м. 135—145, 90—100 и 58—64 кД [71—87].

МКА A2B5, 3G5, R2D6 выявляют гликолипидные антигены плазматической мембраны, общие для нормальных островковых, R1Nm5F клеток и нейронов, по растворимости и хроматографическим свойствам соответствующие GQ-ганглиозиду головного мозга [88—90]. Эти антигены резистентны к трипсину, но разрушаются под действием нейраминидазы, растворимы в смеси хлороформа и метанола. Среди этих МКА наиболее специфичными к β -клеткам оказались МКА R2D6. По данным иммуноэлектронной микроскопии, МКА R2D6 реагируют исключительно с β -клетками крысы, человека, мыши и морской свинки. Однако антиген, распознаваемый МКА R2D6, обнаружен также в нейросекреторных клетках гипофиза. В отличие от R2D6, A2B5 и 3G5 выявляют ганглиозидный антиген на всех типах островковых клеток и обладают более выраженной экстрапанкреатической реактивностью. Действие МКА A2B5 по сравнению с R2D6 шире — МКА A2B5 и R2D6 блокируют связывание антител ^{125}I -R2D6, но не ^{125}I -A2B5 с островковыми клетками [91].

Несмотря на то что МКА R2D6 более специфичны в отношении β -клеток, они не оказывают влияния на инсулин-

Гибридные клоны	Партнеры для гибридизации		Антигены, выявляемые МКА (мол. м., кД)	Ингибция секреции инсулина
	I	II		
K28A1* K28D6	Спленоциты мыши, обработанной стрептозотоцином, а затем иммунизированной островковыми клетками крысы	Миелома мыши р3×63Ag8.653	н/т	+
K29aC4	Спленоциты мыши, иммунизированной островковыми клетками эмбрионов человека	То же	н/т	—
K29aC6*	То же	» »	н/т	—
K56aF3*	» »	» »	н/т	+
K69aA12	» »	» »	н/т	—
2G3	Спленоциты мыши BALB/c, иммунизированной клетками RINm5F	» »	н/т	н/т
3G3	То же	» »	н/т	н/т
B1	» »	» »	21	н/т
7F6	Спленоциты мыши BALB/c, иммунизированной островками человека	» »	66, 65	н/т
IC2	Лимфоциты крысы BB	Миелома крысы I.3Ag1.2.3	н/т	н/т
3A4*	Спленоциты мыши NOD	Миелома мыши р3×63Ag8.653	64, 28	+
MC4E4	Лимфоциты ребенка в предиабетическом состоянии, трансформированные ЭВБ		64, 56	н/т
E5C2	Спленоциты крыс BB крыс с дебютом диабета	Миелома крысы I.3Ag1.2.3.	68, 60	н/т
ICA-I	Спленоциты мыши BALB/c, иммунизированные островковыми клетками	Миелома мыши р3×63Ag8.653	69, 67, 64, 56	+

* МКА оказывали С'-зависимое цитотоксическое действие на нормальные островковые клетки, МКА 3A4 — на клетки инсулиномы хомяка.

Примечание. н/т — данных о тестировании нет.

секреторную функцию *in vitro*. Напротив, МКА A2B5 в дозе 0,67—67 мкг/мл ингибируют на 80—100 % вызванную глюкозой и толбутамидом секрецию инсулина β -клетками, МКА A2B5 и 3G5, кроме того, снижают на 40—50 % секрецию паратгормона при концентрации кальция 0,75 ммоль/л. Следовательно, МКА, распознающие цитоплазматический антиген гликолипидной природы на эндокринных клетках поджелудочной железы и нейросекреторных клетках других органов, обладают специфической биологической функцией, заключающейся в пороговой ингибции секреции пептидных гормонов.

При помощи МКА, реагирующих с β -клетками и другими эндокринными клетками, выявлен также спектр антигенов гликопротеидной природы. В целом эти маркеры можно охарактеризовать как семейство дифференцировочных антигенов нейроэндокринных клеток, последовательно появляющихся в процессе органогенеза: островковые клетки поджелудочной железы (p120, p69, p67, p56), С-клетки щитовидной железы (p120), клетки передней доли гипофиза (p40, p24), нейроэндокринные клетки гипоталамуса, большие пирамидальные клетки коры головного мозга [92, 93]. Эта гипотеза подтверждается характером взаимодействия МКА H1SL-19 с опухолевыми клетками инсулиномы, карцинома, аденомы гипофиза, парангангиомы, феохромоцитомы, карциномы щитовидной железы, происходящей из С-клеток, нейроэндокринной карциномы кожи [94, 95]. Также не исключено, что антигены различных эндокринных клеток имеют общий эпитоп с антигенами β -клеток. Однако взаимодействие МКА 4F2 и H1SL-1 — 22 с антигенами 120 и 100 кД соответственно ингибирует секрецию паратгормона, но не инсулина [96, 97]. Поэтому первостепенное значение в изучении антигенов мишеней аутоиммунного процесса при ИЗСД и функции антигенов в развитии нарушений секреции инсулина придается органоспецифическим МКА.

Получена серия МКА, специфически реагирующих с островковыми клетками (см. таблицу) [98]. МКА K28A1 взаимодействуют с поверхностью, а МКА K28D6 — также с цитоплазмой островковых клеток. МКА K28A1, K56aF3 вызывают комплементзависимый цитотоксический эффект и ингибируют секрецию инсулина [99, 100]. Ни одно из МКА этой серии не взаимодействует с лимфоцитами периферической крови и не обладает антилимфоцитарной цитотоксичностью. Связывание МКА K28A1 и K69aA12 с островковыми клетками и угнетение секреции инсулина имеют обратимый характер [101]. Предполагается, что в основе этого эффекта — нарушение транспорта катионов через мембрану и тем самым синергического действия глюкозы и цАМФ [102].

Кроме антигенных детерминант, присутствующих в норме на поверхности и в цитоплазме островковых клеток в свободном состоянии, существуют маркеры, экранированные сиало-

выми кислотами, функция которых тем не менее может ассоциироваться с развитием аутоиммунного процесса при ИЗСД. МКА E5C2 реагируют с 5 % интактных RINm5F-клеток, а после обработки 5 мкд/мл нейраминидазы с — 75 %. На криосрезах поджелудочной железы и в культуре нормальных островковых клеток после обработки нейраминидазой, но не трипсином и гиалуронидазой, МКА E5C2 выявляют инсулинпозитивные клетки человека и крысы. Другие эндокринные клетки крысы, а также нервные, мышечные ткани и печень после обработки нейраминидазой не экспрессируют антиген E5C2, однако обнаруживается слабая реактивность с эпителием клубочков почки. МКА цитотоксичны в отношении нормальных островковых клеток, обработанных нейраминидазой, и не лизируют ряд клеточных линий крысы — LC540 (тестикулярных клеток J-лейдига), GH3 (опухоль гипофиза), 2H3 (базофильного лейкоза), а также фибробласты и спленоциты. МКА E5C2 выявляют два гликопротеида с мол.м. 60 и 68 кД с возможной карбогидратной структурой Neu Ac 2—3/6 Gal 1 — 4GlcNAc — R. Причем после того, как нейраминидаза разрывает ковалентную связь с сиаловой кислотой (Neu Ac), E5C2 взаимодействует с высвобожденной структурой [103].

Таким образом, в отличие от трансформированных на нормальных островковых клетках антигенные детерминанты E5C2 присутствуют только в экранированном остатками сиаловых кислот состоянии. «Раскрытию» этих антигенов способствует воздействие нейраминидазы. Известно, что нейраминидаза присутствует в лизосомах клеток, а также во многих микроорганизмах. В частности, инфицирование вирусами может привести к отщеплению сиаловых кислот и обнажению карбогидратных структур, в связанном виде не распознаваемых иммунной системой, а в «раскрытом» состоянии являющихся триггером аутоиммунного процесса при ИЗСД. Однако несмотря на то что описанные МКА высокоспецифичны по отношению к островковым клеткам, полностью использовать их возможности для изучения патогенеза ИЗСД не удалось.

Наиболее хорошо изучено участие в развитии ИЗСД одного из маркеров β -клеток с относительной молекулярной массой субъединиц 64 и 65 кД (так называемого антигена р64). МКА 3A4 (IgM-класса) преципитирует в ¹²⁵I-меченных экстрактах клеток инсулиномы хомяка (In-III) белок с мол.м. 64 кД и копреципитирует внутриклеточный белок 28 кД [104]. МКА 3A4 не оказывают комплементзависимого цитотоксического эффекта в отношении In-III-клеток. В то же время наблюдается зависимость от антител клеточный цитолитический эффект при концентрации МКА 10 мкг/мл в отношении In-III-клеток в присутствии эффекторов макрофагов мыши. Показано, что МКА 3A4 значительно угнетают высвобождение инсулина β -клетками при стимуляции 16,7 мМ глюкозы [105]. Наблюдае-

мые эффекты свидетельствуют в пользу того, что функция антигенов, выявляемых МКА 3А4, может быть связана с развитием аутоиммунного процесса при ИЗСД.

Подтверждением патогенетической роли антигенной детерминанты р64 являются результаты исследования этого маркера при помощи МКА МС4Е4 и ICA-1. МКА МС4Е4 (IgM-класса) продуцируют лимфоциты ребенка в предиабетическом состоянии, которые были затем трансформированы ЭВВ [106]. МКА МС4Е4 взаимодействуют с поверхностью островковых клеток крысы, а также с островковыми клетками человека на криосрезах поджелудочной железы. Эти МКА не реагируют с другими эндокринными клетками, а также элементами цитоскелета. Из лизатов островковых клеток крысы и человека МКА МС4Е4 преципитируют белки с мол. м. 64 и 56 кД.

МКА ICA-1 (IgM-класса) из лизатов островковых клеток этих видов, а также хомяка преципитируют аналогичные по молекулярной массе белки 64 и 56 кД. Однако с помощью двухмерного электрофореза (ДСН-ПАГЭ) показано, что, кроме субъединицы 56 кД, присутствуют еще 3 субъединицы с мол. м. 64, 67 и 69 кД, причем изоэлектрическая точка (pI) всех субъединиц равна 6,5. Антигенный комплекс, выделенный при помощи МКА ICA-1, получил название семейства антигенов р64—69. Подобно МКА 3А4, МКА ICA-1 *in vitro* ингибирует стимулируемую глюкозой секрецию инсулина [107].

Таким образом, изучение антигенов островковых клеток при помощи МКА приводит к представлению о едином пути функциональной дифференцировки нейроэндокринной ткани, направленной на синтез и секрецию пептидных гормонов. Так, RINm5F-клетки после обработки бутиратом Na экспрессируют комплекс A2B5 и 3G5 ганглиозидов, характерный для нормальных островковых клеток. При этом снижается пролиферативная активность и увеличивается уровень секреции инсулина — появляются признаки дифференцировки клеток [108, 109]. Показано также участие антигена р64 в инсулин-секреторной функции *in vitro*. Однако механизм влияния антигенов β-клеток на процессы синтеза и секреции инсулина не ясен.

IV.2. Аутоантитела к антигенам островковых клеток

Сыворотки 60—80 % больных с впервые выявленным ИЗСД содержат аутоантитела к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (cyICA). Предполагается, что cyICA, подобно МКА к гликолипидным антигенам, взаимодействуют с углеводными детерминантами гликоконъюгатов островковых клеток, поскольку cyICA сыворотки, предварительно инкубированные с фракцией GM3 моносialogанглиозидов поджелудочной железы, не реагируют со срезами органа [110]. Экспрессия моносialogанглиозидов в человеческих островках носит гетерогенный характер, в связи с чем выделить с применением тонкослойной хроматографии изолированный пик, ассоциированный с cyICA, не удалось. J. Thomas и соавт. в 1987 г. методом CELISA показали, что субклоны RINm5F-клеток, экспрессирующие ганглиозиды (A2B5+), имеют более высокий уровень связывания с cyICA (+)-сывороткой больных ИЗСД по сравнению с нормальной сывороткой [111]. Аутоантитела к антигенам гликолипидной природы при развитии диабета обнаружили также у крыс BB, однако они выявляли антиген другой природы — нейтральный гликолипид [112].

В доклиническом периоде развития ИЗСД человека, крыс BB и мышей NOD обнаруживаются также циркулирующие аутоантитела к поверхностным антигенам островковых клеток (sICA). Показан специфический цитотоксический эффект sICA у ряда больных в присутствии комплемента (C') в отношении островковых клеток крысы и человека [113]. Причем эти sICA фиксируют комплемент на β-клетках при 37 °C, а на других типах островковых клеток — также и при 4 °C. В дальнейшем оказалось, что эти комплементфиксирующие ICA (CF-sICA) не способны разрушать β-клетки в отсутствие цитотоксических T-клеток-эффекторов [114]. Большое значение имеет факт влияния аутоантител к антигенам островковых клеток на секрецию инсулина *in vitro*. Сыворотка больных ИЗСД, содержащая sICA, ингибирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина [115].

Путем использования сочетания меченых мембран островковых клеток [125] и биосинтетического мечення ³⁵S-метионином, обнаружили, что IgG sICA (+)-сывороток больных ИЗСД распознают белок с мол. м. 64 и 65 кД антиген р64. Появление аутоантител к антигену р64 совпадает с начальным этапом нарушения функции β-клеток, т. е. предшествует cyICA и коррелирует с обнаружением sICA.

Исследование аутоантител к антигену р64 при различ-

ных аутоиммунных заболеваниях показало, что сыворотки больных аутоиммунным тиреонитом, болезнью Хашимото, Аддисона, системной красной волчанкой и полиэндокринопатиями не преципитировали аналогичный маркер из меченных ³⁵S-метионином лизатов островков человека. Тканевое распределение антигена р64 показало его специфичность в отношении островковых клеток вне зависимости от вида — человек или животные (собаки, крысы, мыши, хомяки).

В настоящее время не ясно, гликолипидный антиген или антиген р64 являются мишенью аутоиммунной деструкции в развитии ИЗСД. Анализ структуры и функции антигенов при помощи МКА является полезным для выяснения механизмов клеточного и гуморального иммунного ответа, а также разработки специфичных тестов на доклиническое выявление ИЗСД [116].

IV.3. Аутоантиген β-клеток р64 — декарбоксилаза глутаминовой кислоты?

В конце 1990 г. были опубликованы данные, что антиген р64 обладает активностью фермента — декарбоксилазы глутаминовой кислоты [117]. Этот фермент в присутствии кофактора — пиридоксальфосфата, катализирует превращение глутаминовой кислоты в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) с выделением углекислого газа [118]. Оказалось, что ГДК — видонеспецифический белок, иммунохимическая характеристика которого сходна с антигенным комплексом р64/р64—69. В частности, молекулярная масса нативной ГДК, выделенной из экстракта головного мозга крыс при помощи гель-хроматографии или аффинной хроматографии, составляет 120 ± 10 кД [119]. При анализе этого материала в ДСН-ПАГЭ в редуцирующих условиях определяются белковые зоны окрашивания в области мол. м. 63—65 и 55—59 кД [120]. В вестерн-блоте с МКА GAD-1 к ферменту ГДК также определяются гетерогенные по молекулярной массе иммунореактивные субъединицы с мол. м. 62 ± 2 и 59 ± 2 кД [121]. Таким образом, ГДК представлена различными по молекулярной массе субъединицами, причем в отличие от млекопитающих у низших позвоночных определяется только одна субъединица 55—59 кД.

Ранее ГДК обнаруживали только в ГАМКергических структурах мозжечка, поэтому в литературе охарактеризована мозговая форма этого фермента. В настоящее время показано, что в островках поджелудочной железы содержится ГАМК в высокой концентрации (2,51 мМ/кг) и соответственно определяется высокая активность ГДК [122]. Нами обнаружена активность ГДК также в культивируемых островковых клетках, используемых для выделения семейства антигенов р64—69. Этот фермент содержится в мембранной и цитозольной фракциях и отсутствует в ядрах островковых клеток. Из лизатов островковых клеток на иммуносорбенте с МКА ICA-1 аффинно очищен антигенный материал р64—69, в котором выявляется активность ГДК.

Таким образом, семейство антигенов р64—69 обладает активностью ГДК. В связи с этим возникает необходимость исследовать возможную идентичность антигенного комплекса р64—69 β-клеток и ГДК головного мозга.

Основным источником ГДК в головном мозге являются ГАМКергические структуры мозжечка. Оказалось, что в нРИФ МКА ICA-1 окрашивают ГАМКергические нейроны, в том числе клетки Пуркинью, на криосрезах мозжечка крысы. ICA-позитивные сыворотки больных ИЗСД, конкурирующие с МКА ICA-1 за места связывания на островковых клетках, также окрашивают аналогичные структуры. Кроме того, МКА ICA-1 и сыворотки больных ИЗСД, содержащие антитела к семейству антигенов р64—69, преципитируют из лизатов мозжечка крысы белки с активностью ГДК. Далее, последовательная иммунопреципитация сывороткой больного ИЗСД, которая в предыдущем эксперименте преципитировала белки мозжечка с активностью ГДК, и МКА ICA-1 показала, что аутоантитела больных ИЗСД и МКА ICA-1 выявляют идентичный антиген с активностью ГДК. Полученные данные позволяют сделать предположение об идентичности семейства антигенов р64—69 островковых клеток и ГДК головного мозга. Вместе с тем следует отметить гетерогенный характер иммунореактивности сывороток больных ИЗСД с ГДК головного мозга: значительная активность ГДК отмечается только в иммунопреципитатах с сыворотками, содержащими антитела к семейству антигенов р64—69 в высоком титре. Возможно, ГДК островков поджелудочной железы и головного мозга представлены различными изоформами данного фермента, различающимися по спектру антигенных детерминант.

Наше предположение о возможной идентичности семейства антигенов р64—69 и ГДК головного мозга подтвержда-

ются данными, полученными S. Baekkeskov и соавт. [117]. Показано, что аутоантитела к мозговой форме ГДК являются патогенетическим признаком редкого неврологического заболевания — синдрома ригидного человека (СРЧ). При этом заболевании описана высокая частота развития ИЗСД. Авторы исследовали возможную идентичность антигена-мишени при СРЧ и ИЗСД. Эксперименты по последовательной преципитации экстрактов мозжечка анти-ГДК-антителами и анти-р64-антителами показали, что антитела к ГДК больных СРЧ блокируют связывание анти-р64-антител с ГДК, что подтверждает предположение об идентичности ГДК и антигена р64. Следует отметить, что иммунореактивность сывороток больных ИЗСД с мозговой формой ГДК имеет гетерогенный характер.

По результатам структурно-функционального анализа антигена р64/р64—69 β -клеток — это фермент глутаматдекарбоксилаза. При этом нами обосновано существование различных по иммунореактивности изоформ ГДК — островковой и мозговой. Действительно, в октябре 1991 г. американскими специалистами была определена первичная структура островковой изоформы этого фермента и показана 92 % гомология с первичной структурой мозговой изоформы [123, 124].

На 11-м Международном рабочем совещании по иммунологии диабета (Нагасаки, 1991) большое внимание специалистов было уделено изучению развития аутоиммунных реакций на ГДК и доказательству патогенетической роли этой структуры в развитии ИЗСД [125]. В том числе нами были представлены данные о селективном связывании сывороток впервые выявленных больных ИЗСД с синтетическим пептидом MS-579, воспроизводящим первичную структуру одного из предполагаемых антигенных участков, расположенного вблизи N-концевого участка мозговой изоформы ГДК. В настоящее время в Институте иммунологии проводится интенсивная работа по синтезу пептидов — аналогов антигенных детерминант ГДК с целью разработки иммунодиагностических тест-систем.

В заключение следует отметить, что механизм развития ИЗСД носит аутоиммунный характер: 1) определяются аутоантитела к собственным антигенам β -клеток; 2) имеется гипотетический антиген-мишень аутоиммунного ответа — р64/ГДК; 3) в островках наблюдаются моноуклеарная инфильтрация и специфическое воспаление — инсулит; 4) возможен пассивный перенос заболевания посредством лимфоидных клеток или сыворотки больного. Обобщая известные данные, можно определить дебют аутоиммунного ИЗСД как критическую стадию резистентности к собственным антигенам.

Каким образом нарушается иммунологическая толерантность в отношении собственных антигенов β -клеток и развивается аутоиммунный процесс деструкции, в настоящее время не ясно. Вероятно, инициация происходит за счет эндо- или экзогенных факторов, которые вызывают высвобождение или повреждение собственных антигенов β -клеток. В результате развивается иммунный ответ на эти видоизмененные структуры. Первый этап при этом — захват и процессинг антигена АПК, наиболее вероятно, макрофагом. В результате процессинга антиген презентруется на поверхности АПК и распознается в контексте с собственной молекулой МНС II класса T_H -клетками, экспрессирующими специфические для данного антигена рецепторы. Параллельно активированные при процессинге антигена и в результате взаимодействия с T_H АПК секретируют медиаторы иммунного ответа — цитокины. Эти растворимые антигеннеспецифические факторы усиливают иммунный ответ. Кроме того, цитокины, обладающие хемотаксическим свойством, способствуют миграции Т- и В-лимфоцитов, Мф, НК-клеток в островки. Секретируемые T_H в присутствии антигена лимфокины — промоторы роста Т- и В-клеток (ИЛ-2) и фактор роста В-лимфоцитов приводят к клональной экспансии предшественников Т- и В-клеток. Последние дифференцируются в цитотоксические Т-клетки, супрессорные Т-клетки или антителопродуцирующие плазматические клетки. Клетки-эффекторы и аутоантитела участвуют в селективной деструкции β -клеток. Этот механизм иммунного ответа детерминирован по времени и прекращается после элиминации антигена [126].

Наблюдающийся при развитии ИЗСД длительный латентный период и полиморфизм проявлений инсулита не противоречат предполагаемому механизму действия клеточ-эффекторов, так как островки поджелудочной железы представляют собой изолированные структуры, диффузно расположенные в железе. С началом аутоиммунной деструкции высвобождаются антигены разрушенных β -клеток, которые презентуются макрофагами Т-клетками с дальнейшим образованием спектра аутоантител и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Поэтому в различных островках либо еще начинается презентация антигена АПК и определяются единичные моно-

нуклеары, либо уже мигрируют аутореактивные Т-клетки и на гистологических срезах хорошо определяется инсулит, причем эти процессы не синхронизированы по времени [127].

ЛИТЕРАТУРА

1. Foulis A. K. // J. Path.— 1987.— Vol. 152.— P. 141.
2. Методические рекомендации по формированию диспансерных групп риска развития сахарного диабета с учетом семейного анализа / Сергеев А. С., Королева А. Г., Агеев С. В. и др. М., 1988.
3. Хаитов Р. М., Вербицкая М. Ш. Онтогенез иммунной системы — М., 1986.
4. Erlich H. A. // Nature.— 1989.— Vol. 337, N 2.— P. 415.
5. Viven M. R., Himman G. A. // Biosci. Rep.— 1986.— Vol. 6, N 6.— P. 501—503.
6. Tait B. D., Harrison L. C. // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32.— P. 218.
7. Molvig J., Thomsen M., Zerbib A. et al. // EASD Annual Meeting, 24-th: Proceedings.— Paris, 1988.— P. 523.
8. Bach F., Barbosa J., Rich S. et al. // Hum. Immunol.— 1985.— Vol. 12.— P. 59.
9. Michelsen B., Ludvigsson J., Lernmark A. // Diabetologia.— 1988.— Vol. 31.— P. 521.
10. Cohen-Haguenaour O., Robbins E., Massart C. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1985.— Vol. 82.— P. 3335.
11. Semana G., Allanic H., Quillivic F. et al. // EASD Annual Meeting, 24-th: Proceedings.— Paris, 1988.— P. 542.
12. Kida K., Mimura G., Kobayashi T. et al. // Diabetologia.— 1989.— Vol. 32.— P. 34—39.
13. Kirk R., Randorf P., Serjantson S. // Aust. paediat. J.— 1985.— Vol. 21, N 4.— P. 314—315.
14. Field L., McArthur R. G. // Clin. invest. Med.— 1987.— Vol. 10, N 5.— P. 437—443.
15. Dyrberg T., Atar D., Michelsen B. et al. // Diabetologia.— 1988.— Vol. 31.— P. 487.
16. Prochazka E. H. M., Colemanetal D. L. // The Immunology of Diabetes Mellitus.— Amsterdam, 1986.— P. 29—36.
17. Саложин К. И., Насонов Е. Л., Сура В. В. // Тер. арх.— 1989.— Т. 61, № 2.— С. 135—139.
18. Southern P. J., Dyrberg T., Schwimbeck P. L. et al. // J. Autoimmun.— 1989.— N 1.— P. 1—16.
19. Oldstone M. B., Southern P., Rodriguez M. et al. // Science.— 1984.— Vol. 224.— P. 1440—1443.
20. Bae Y.-S., Eun H.-M., Yoon J. W. // Diabetes.— 1989.— Vol. 38.— P. 316—320.
21. Markholst H., Lernmark A. // Virus Infections and Diabetes Mellitus.— Boston, 1987.— P. 111—124.
22. Campbell I. L., Oxbrow L., Iscario A. et al. // The Walter and Eliza Hall Inst. med. Res. Ann. Rev.— 1988.— Vol. 59.— P. 73.
23. Oldstone M. B. A., Salvato M., Tishon A. et al. // Virology.— 1988.— Vol. 164.— P. 507—516.
24. Vialattes B., Hermitte L., Payan M. J. et al. // EASD Annual Meeting, 24-th: Proceedings.— Paris, 1988.— P. 555.
25. Haynes M. K., Huber S. A., Craighead J. E. // Diabetes.— 1987.— Vol. 36.— P. 877.
26. Babu P., Huber S., Craighead J. // Amer. J. Path.— 1986.— Vol. 124, N 2.— P. 193—198.
27. Oldstone M. B. A. // Cell.— 1987.— Vol. 50.— P. 819—820.
28. Markholst H. // Juvenile Diabetes, Hyperammoniemias, Hyperphenylalaninemias.— 1988.— P. 33—41.
29. Boltazzo G. F., Dean B. M., McNally J. M. et al. // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 313.— P. 353.
30. Foulis A. K., Farquharson M. A. // Diabetes.— 1986.— Vol. 35.— P. 1215—1224.
31. Clark S., Campbell I. L., Harrison L. C. et al. // The Walter and Eliza Hall Inst. med. Res. Ann. Rev.— 1988.— Vol. 51.— P. 74.
32. Campbell I. L., Oxbrow L., Koulmanda M. et al. // J. Immunol.— 1988.— Vol. 140.— P. 1111—1116.
33. Pujol-Borrell R., Todd J., Doshi M. et al. // Nature.— 1987.— Vol. 326.— P. 304.
34. Campbell I. L., Bizilj K., Colman P. G. et al. // J. clin. Endocr.— 1986.— Vol. 62.— P. 1101.
35. Pujol-Borrell R., Todd J., Doshi M. et al. // Clin. exp. Immunol.— 1986.— Vol. 65.— P. 128.
36. Pujol-Borrell R., Todd J. // Bailliere's clin. Immunol. Allergy.— 1987.— Vol. 25, N 1.— P. 1.

37. Hanafusa T., Fujimo-Kurihara H., Mijazaki A. et al. // *Diabetologia*.— 1987.— Vol. 30.— P. 104.
38. Foulès A. K., Farquharson M. A., Hardnan R. // *Diabetologia*.— 1987.— Vol. 30.— P. 333.
39. Dotta F., Eisenbarth G. S. // *Clin. Immunol. Immunopath.*— 1989.— Vol. 50.— P. 85—95.
40. Bruce W., Bizon C. A. // *J. Immunol.*— 1986.— Vol. 137, N 6.— P. 1860—1866.
41. Walker R., Bone A., Baird J. D. et al. // *International Congress of Immunology*, 7-th.— Berlin, 1989.— P. 504.
42. Logothetopoulos J., Valiquette N., Madura E. et al. // *Diabetes*.— 1984.— Vol. 33.— P. 33.
43. Woda Bruce A., Biron C. // *J. Immunol.*— 1986.— Vol. 137, N 6.— P. 1860—1866.
44. Kolb H. // *Diabet. Metab. Rev.*— 1987.— Vol. 3.— P. 751.
45. Mijazaki A., Hanafusa T., Yamada K. et al. // *Clin. exp. Immunol.*— 1985.— Vol. 60, N 3.— P. 622—630.
46. Maruyama T., Hattori Y., Asabaet Y. et al. // *J. Jap. Diabet. Soc.*— 1986.— Vol. 29, N 5.— P. 425—427.
47. Lernmark A., Baekkeskov S., Shen W. et al. // *Diabet. Metab. Rev.*— 1987.— Vol. 3.— P. 959—980.
48. Vliet E. V., Roep B. O., Meulenbroek I. et al. // *Europ. J. Immunol.*— 1989.— Vol. 19.— P. 213—216.
49. Maryama M., Takei I., Taniyama M. et al. // *Diabetologia*.— 1984.— Vol. 27.— P. 121.
50. Haskins K., Portas M., Bergman B. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*— 1989.— Vol. 86.— P. 8000—8004.
51. Schmid D. S., Tite J. P., Ruddie N. H. // *Ibid.*— 1986.— Vol. 83.— P. 1881.
52. Kohler E., Knospe S., Hahn H. J. et al. // *Exp. clin. Endocr.*— 1989.— Vol. 93, N 2/3.— P. 143—146.
53. Cooperstein S. J., Watkins D. // *The Islets of Langerhans*.— New York, 1981.— P. 387—425.
54. Horvath M., Schroder D., Varsanyi M. et al. // *Exp. clin. Endocr.*— 1989.— Vol. 93, N 2—3.— P. 151—156.
55. Bach J., Boitard C. // *Ann. Inst. Pasteur. Immunol.*— 1986.— Vol. 137D, N 3.— P. 451—468.
56. Bottazzo G. F., Todd I., Schwarz G. et al. // *Ibid.*— 1987.— Vol. 138.— P. 117—123.
57. Mandrup-Poulsen T. // *Dan. med. Bull.*— 1988.— Vol. 35, N 5.— P. 438—460.
58. Appel M. C., Neil J. J. O., Wiker L. B. et al. // *Diabetes*.— 1988.— Vol. 37, Suppl.— P. 3.
59. Hattori M., Ikegami H., Adri M. N. et al. // *Diabetes*.— 1986.— Vol. 35.— P. 76.
60. Haskins K., Bradley B., Portas M. et al. // *Ibid.*— 1988.— Vol. 37, Suppl.— P. 15.
61. Prud'homme G. J., Fuks A., Colle E. et al. // *Ibid.*— 1984.— Vol. 33.— P. 801.
62. Prud'homme G., Coll E., Fuks A. et al. // *Ibid.*— 1987.— Vol. 36, N 2.— P. 237—239.
63. Mackay P., Boulton A., Rabinovitch A. // *Ibid.*— 1985.— Vol. 34.— P. 706.
64. Woda B. A., Padden C. // *J. Immunol.*— 1987.— Vol. 139, N 5.— P. 1514—1517.
65. Mackay P., Jacobson J., Rabinovitch A. // *J. clin. Invest.*— 1986.— Vol. 77.— P. 916.
66. Negishi K., Waldeck N., Chandy G. et al. // *Diabetologia*.— 1986.— Vol. 29, N 6.— P. 352—357.
67. Naji A., Silver W. K., Barker C. F. // *Organ Based Autoimmune Diseases*.— Basel, 1985.— P. 32—46.
68. Demidem A., Thivolet C. H. // *Transplantation*.— 1988.— Vol. 45, N 5.— P. 953—957.
69. Giordano C., Panto F., Caruso C. et al. // *Diabetes*.— 1987.— Vol. 38.— P. 310—315.
70. Dobersen M. // *Organ Based Autoimmune Diseases*.— Basel, 1985.— P. 47—64.
71. Poussier P., Dayer-Melroz M. D. // *Frontiers in Diabetes Research: Lessons from Animal Diabetes II*.— London, 1988.— P. 46.
72. Altieri M., Contreas G., Kastern W. // *Scand. J. Immunol.*— 1987.— Vol. 26.— P. 3.
73. Altieri M., Contreas G., Kastern W. // *Diabetologia*.— 1987.— Vol. 30.— P. 493.
74. Altieri M., Contreas G., Kastern W. // *Lessons from Animal Diabetes II: 2-d International Workshop*.— Geneva, 1987.— P. 295.
75. Kohnerk K., Contreas G., Keilacker H. et al. // *Diabetologia*.— 1987.— Vol. 30.— P. 542.
76. Dotta F., Bonner-Weir S., Cahill C. et al. // *EASD Annual Meeting, 24-th: Proceedings*.— Paris, 1988.— P. 486.
77. Cardenas J., Cimadevilla J. M. // *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*.— 1986.— Vol. 28.— P. 181.
78. Bodeus M., Burlonboy G., Bazin H. // *J. immunol. Meth.*— 1985.— Vol. 79.— P. 1—6.
79. Contreas G., Nielssen Y., Madsen O. D. // *EASD Annual Meeting, 24-th: Proceedings*.— Paris, 1988.— P. 482.
80. Garzelli C., Taub F., Scharff J. et al. // *J. Virol.*— 1984.— Vol. 52.— P. 722—725.
81. Satoh J., Essani K., McClintok P. et al. // *J. clin. Invest.*— 1984.— Vol. 74.— P. 1526—1531.
82. Garrelly C., Taub F., Jenkins M. et al. // *Ibid.*— 1986.— Vol. 77, N 5.— P. 1627—1631.
83. Satoh J., Prabhakar B., Haspel M. et al. // *New Engl. J. Med.*— 1983.— Vol. 309, N 4.— P. 1627—1631.
84. Eisenbarth G., Linnenbach A., Jackson R. et al. // *Nature*.— 1982.— Vol. 300.— P. 264—267.
85. Vardi P., Dib S., Herskowitz R. D. et al. // *Diabetes*.— 1988.— Vol. 37, Suppl. 1.— P. 6.
86. Brogren C.-H., Spitalnik S. L., Shienvold F. L. et al. // *The International Congress of Immunology, 7-th*.— Berlin, 1989.— P. 496.
87. Welineler B. S., Linole S., Sorensen H. H. et al. // *HPLC 88: Twelfth International Symposium on Column Liquid Chromatography*.— Washington, 1988.— P. 1—8.
88. Powers A., Rabizadeh A., Akeson R. et al. // *Endocrinology*.— 1984.— Vol. 114.— P. 1338—1343.
89. Shimuzu K., Eisenbarth G., Bowring M. et al. // *Surg. Forum*.— 1982.— Vol. 32.— P. 419—421.
90. Dotta F., DiMario U., Tiberi C. et al. // *Diabetologia*.— 1987.— Vol. 32.— P. 515.
91. Alejandro R., Shienvold F., Hajek S. et al. // *J. clin. Invest.*— 1984.— Vol. 29.— P. 25—38.
92. Moncayo R., Krisch K., Pasquarello T. et al. // *Diabetes*.— 1988.— Vol. 37.— P. 1137—1143.
93. Srikanta S., Telen M., Posillico J. et al. // *Endocrinology*.— 1987.— Vol. 120, N 6.— P. 2240—2244.
94. Krisch K., Buxbaum P., Horvat G. et al. // *European Congress of Pathology, 10-th: Proceedings*.— Athens, 1985.— P. 100—108.
95. Brogren C. H., Hirsch F., Wood P. et al. // *Diabetologia*.— 1986.— Vol. 29.— P. 330—333.
96. Krisch K., Srikanta S., Horvat G. et al. // *Proc. Dep. Path., University of Vienna*.— Vienna, 1987.— P. 2762—2787.
97. Srikanta S., Krisch K., Eisenbarth G. // *Diabetes*.— 1986.— Vol. 35.— P. 300—304.
98. Witt S., Ziegler B., Kloting I. et al. // *Allerg. u. Immunol.*— 1987.— Bd 33.— S. 259—264.
99. Witt S., Hehmke B., Deitzel H. et al. // *Biomed. biochim. Acta*.— 1985.— Vol. 44, N 1.— P. 117—121.
100. Zigler M., Teneberg S., Witt S. et al. // *J. Immunol.*— 1988.— Vol. 140.— P. 4144—4150.
101. Witt S., Ziegler B., Waterstradt B. et al. // *Exp. clin. Endocr.*— 1987.— Vol. 89, N 3.— P. 276—282.
102. Ziegler M., Ziegler B., Dietz H. et al. // *Ibid.*— 1985.— Vol. 85, N 1.— P. 47—52.
103. Uchigata Y., Spitalnik S., Tachiwaki O. et al. // *J. exp. Med.*— 1987.— Vol. 165.— P. 124—139.
104. Hari J. // *Folia endocr. (Roma)*.— 1985.— Vol. 61.— P. 56—68.
105. Yokono K., Shii K., Hari J. et al. // *Diabetologia*.— 1984.— Vol. 26.— P. 379—385.
106. Thuolet Ch., Desgrages C., Durand A. et al. // *C. R. Acad. Sci. (Paris)*.— 1985.— Vol. 30.— P. 611—613.
107. Zlobina E. N., Rossels A. N., Jesenin V. I. et al. // *Exp. clin. Endocr.*— 1989.— Vol. 93, N 2/3.— P. 161—165.
108. Thomas J. W., Vitra V. J., Nell L. J. // *J. Immunol.*— 1987.— Vol. 138.— P. 2896.
109. Vissing H. // *Biomed. biochim. Acta*.— 1985.— Vol. 44, N 1.— P. 123—127.
110. Colman P. G., Rabizadeh A., DiMario U. // *Diabetes*.— 1987.— Vol. 36, Suppl. 1.— P. 178.
111. Thomas J. W., Vitra V. J., Nell L. J. // *J. Immunol.*— 1987.— Vol. 138.— P. 2896.
112. Shienvold F. L., Guinguis-Petasne S., Rabinovitch A., Sumoski W. // *Diabetes*.— 1988.— Vol. 37, Suppl. 29.— P. 51.
113. Toguchi Y., Ginsberg-Fellner F., Rubinstein P. // *Diabetes*.— 1985.— Vol. 34.— P. 855—859.
114. Rjasanowski I., Michaelis D., Dietz H. et al. // *Exp. clin. Endocr.*— 1985.— Vol. 85, N 1.— P. 70—74.
115. Schroder D., Hehmke B., Kloting J., Besch W. // *Ibid.*— 1989.— Vol. 93, N 2/3.— P. 187—192.

116. Orsoni G., Nanni C. A., Lazzari E. et al. // *Minerva endocr.* — 1986. — Vol. 11, N 2 — P. 119—123.
117. Baekkeskov S., Aanstoot H. J., Christgau S. et al. // *Nature.* — 1990. — Vol. 347. — P. 151—156.
118. Spinc D. C., Porter T. G., Wu S. J., NMarlin D. L. // *Biochem. J.* — 1985. — Vol. 231. — P. 695—703.
119. Denner L. A., Wei S. C., Lin H. S. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 668—672.
120. Gottlieb D. I., Chung Y. C., Schwob J. E. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 83. — P. 8808—8812.
121. Chung Y. C., Gottlieb D. I. // *J. Neurosci.* — 1988. — Vol. 8, N 6. — P. 2123—2130.
122. Legay F., Pelhet S., Tappaz M. L. // *J. Neurochem.* — 1986. — Vol. 46, N 5. — P. 1478—1486.
123. Karlson A. E., Hagopian W. A., Grubin C. E. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1991. — Vol. 88. — P. 8337.
124. Michelsen B. K., Petersen J. S., Boel E. et al. // *Ibid.* — P. 8754.
125. The 11-th International Immunology and Diabetes Workshop // *Diabet. Res. clin. Pract.* — 1991. — Vol. 14. — Suppl. 1.
126. Mori Y., Matsuda I., Tsuruoka A. et al. // *Endocr. Jap.* — 1985. — Vol. 32, N 4. — P. 497—504.
127. Signore A., Pozzili P., Gale E. A. M. et al. // *Diabetologia.* — 1989. — Vol. 32. — P. 282—289.

Поступила 02.04.92

© В. В. ПОТИН, О. А. ВОРОБЬЕВА, 1993

УДК 616.831.41 + 616.432 + 618.11 | - 008.6-07

В. В. Потин, О. А. Воробьева

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ФАКТОРОВ РОСТА В СИСТЕМЕ ВНУТРИТКАНЕВЫХ РЕГУЛЯТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ

Отдел эндокринологии репродукции (руководитель — проф. В. В. Потин) и лаборатория раннего эмбриогенеза человека (руководитель — проф. А. И. Никитин) Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (дир. — проф. Э. К. Айламазян) РАМН, Санкт-Петербург

В соответствии с принципом отрицательной обратной связи, определяющим взаимоотношения между периферическими эндокринными железами и гипофизом, уровень гонадотропинов в крови позволяет дифференцировать первично-яичниковые (гипергонадотропные) и центральные (гипогонадотропные) формы недостаточности яичников. Особенностью гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы является положительная обратная связь между гормонами яичников и гонадотропами гипофиза, необходимая для развития доминантного фолликула и последующей овуляции. Освещение перmissive роли цирхоральной секреции люлиберина гипоталамусом в циклической деятельности системы [5] подчеркивает значение яичниковых факторов в этом процессе, но не приближает к их пониманию. До настоящего времени нет удовлетворительного объяснения таким физиологическим явлениям, как инициация роста доминантного фолликула, атрезия фолликулов, лютеиновая трансформация гранулезных клеток и др. Модулирование преовуляторного подъема уровня эстрадиола у женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников приводит к адекватному повышению уровня гонадотропинов в крови и указывает на то, что в основе этой широко распространенной патологии лежат первично-яичниковые нарушения невыясненной природы [2, 4].

Представление о существовании внутритканевых (ауто- и паракринных) систем регуляции функции яичника, гипофиза и гипоталамуса возникло в последние годы в связи с развитием методов молекулярной и клеточной биологии, которые позволили доказать способность органов эндокринной системы к синтезу новых регуляторных молекул — факторов роста, а также наличие рецепторов к ним как на клетках-продуцентах, так и на контактирующих с ними клетках других типов.

Факторы роста первоначально определяли как специфические регуляторы пролиферации клеток, действующие как на клетку-продуцент, так и на соседние клетки (ауто- и паракринный механизм размножения). В дальнейшем оказалось, что эти полипептиды обладают широким спектром влияния на дифференцировку и метаболизм клеток — от стимуляции транспорта метаболитов и хемотаксиса до контроля синтеза простогландинов [1]. Выделяют следующие основные «семейства» факторов роста: инсулиноподобные (инсулин, проинсулин, инсулиноподобные факторы роста I и II, релаксин), интерфероны, интерлейкины, эпидермальные (фактор роста нервов, трансформирующий фактор типа α и эпидермальный), тромбоцитарные, трансформирующие типа β (активины, ингибины и др.) и гепаринсвязывающие (факторы роста фибробластов и эндотелиальных клеток) [3, 26].

В настоящей статье проанализированы новые экспериментальные данные о роли внутритканевых систем в регуляции функции яичников, гипофиза и гипоталамуса, а также возможном участии факторов роста в патогенезе нарушений репродуктивной функции.

Интерлейкины, фактор некроза опухолей (ФНО)

Экспериментальные данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о существовании общих регуляторов иммунной и нейроэндокринной систем. АКГГ, пролактин и гормон роста модулируют реактивность иммунокомпетентных клеток. Макрофаги, моноциты и лимфоциты секретируют ряд факторов, обладающих способностью регулировать секрецию гормонов клетками гипофиза в культуре.

Интерлейкин-1 — одноцепочечный полипептид, состоящий из 153 аминокислот, является регулятором функции активированных макрофагов, индуцирующим процессы пролиферации и дифференцировки T- и B-лимфоцитов. Интерлейкин-1 является одним из возможных внутритканевых регуляторов функции клеток яичников, гипофиза и гипоталамуса.

Фолликулярная жидкость яичника содержит высокую концентрацию интерлейкина-1 [40]. Еще не совсем ясно, синтезируется ли он фолликулярными клетками яичника или макрофагами, которые составляют значительную часть интерстициальной ткани гонад и, как показано недавно, могут быть подвержены циклической регуляции гонадотропинами. Клетки гранулезы фолликулов имеют рецепторы к интерлейкину-1, введение которого в среду культивирования ингибирует процесс ФСГ-индуцированного образования рецепторов к ЛГ, а также блокирует активность ароматаз [23]. В текаинтерстициальных клетках яичника этот полипептид ингибирует ЛГ-стимулированный синтез андрогенов [34]. Учитывая эти факты, можно предположить, что внутри-яичниковое антигонадотропное действие интерлейкинов может проявляться в еще мало понятных процессах атрезии фолликулов и регрессии желтого тела.

Рецепторы к интерлейкину-1 обнаружены и в гипоталамусе. В культуре этот полипептид стимулирует секрецию соматотропина и соматостатина, активируя синтез простогландинов. При этом индукция секреции соматостатина более выражена, чем соматотропина, что, возможно, объясняет механизм замедления роста у детей с хроническими воспалительными заболеваниями [30].

В гипофизе наиболее вероятными продуцентами интерлейкина-1 являются тиреотропы. Этот полипептид стимулирует синтез интерлейкина-6 фолликулярно-звездчатыми клетками, в регуляции данного процесса принимает участие и вазоактивный интестинальный пептид, синтезируемый лакто-тропами [69]. Интерлейкин-6 стимулирует секрецию гонадотропинов и пролактина клетками гипофиза [68]. Таким образом, межклеточные взаимодействия тиреотропов, лакто-тропов и фолликулярно-звездчатых клеток, опосредованные синтезом специфических полипептидов, могут участвовать в регуляции секреции гормонов гипофиза.

ФНО продуцируется активированными макрофагами и моноцитами и обладает цитотоксичностью по отношению

к определенным типам опухолевых клеток. ФНО индуцирует синтез интерлейкина-1 и фактора роста тромбоцитов макрофагами и эндотелиальными клетками, а также стимулирует пролиферацию фибробластов и секрецию интерлейкина, поэтому он рассматривается как возможный паракринный регулятор нормального тканевого гомеостаза. Этот полипептид стимулирует синтез интерлейкина-6 клетками гипофиза в культуре, регулирующего в свою очередь синтез ЛГ, ФСГ, пролактина и АКТГ.

Клетки гранулы яичника способны к синтезу ФНО, который может модулировать стероидогенез в культуре этих клеток, ингибируя базальный и ФСГ-стимулированный синтез прогестерона. В клетках теки ФНО ускоряет процесс превращения холестерина в прегненолон [65]. Это дает основание считать его возможным паракринным регулятором функции клеток теки и аутокринным регулятором функции клеток гранулы.

Фактор роста фибробластов (ФРФ)

Выделены две основные формы ФРФ — кислая и основная. Хотя основной ФРФ биологически более активен, эти две формы имеют 55 % гомологичных последовательностей и общий рецептор. Основной ФРФ первоначально был выделен из гипофиза по признаку способности стимулировать пролиферацию фибробластов в культуре. ФРФ, видимо, является одним из ауто- и паракринных регуляторов процессов роста и дифференцировки клеток яичника и гипофиза.

Экспрессия гена ФРФ и секреция этого фактора роста показаны в культуре клеток гранулы яичника [59]. Введение полипептида в среду культивирования стимулирует рост клеток гранулы и модулирует синтез стероидных гормонов. Предполагается его участие в регуляции ангиогенеза в яичнике [41].

Роль ФРФ в регуляции функции гипофиза еще не совсем ясна. Максимальное содержание этого фактора роста наблюдается в гипофизе, где основным его продуцентом являются фолликулярно-звездчатые клетки, кратковременная инкубация которых с агрегатами клеток передней доли гипофиза приводит к ингибированию синтеза пролактина [22]. В культуре лактотропов гипофиза ФРФ ингибирует базальную и тиротропининдуцированную секрецию пролактина [47]. Фолликулярно-звездчатые клетки посылают отростки между секреторными клетками гипофиза, которые выделяют ФРФ в комплексе с компонентом внеклеточного матрикса гепаринсульфатом, а последующая активация этого фактора роста может быть результатом гидролиза протеазами. Таким образом, ФРФ может являться одним из паракринных регуляторов секреции пролактина.

Фактор роста нервов (ФРН)

Развитие и функционирование периферических симпатических нейронов зависит от синтеза ФРН иннервируемыми тканями. В яичнике неполовозрелых крыс показано наличие специфической мРНК этого фактора роста. Деиннервация яичника, введение гонадотропинов, пролактина и гормона роста не влияют на синтез мРНК. Однако деиннервация существенно увеличивает содержание полипептида в ткани яичника, что, видимо, связано с нарушением его транспорта симпатическими терминалями и накоплением в местах синтеза [45]. Введение неполовозрелым крысам антител к ФРН приводит к нарушению развития симпатических нейронов. В дальнейшем у этих животных наблюдаются нарушение фолликулогенеза и синтеза стероидов, задержка времени первой овуляции, нарушение цикла и фертильности [46]. Таким образом, развитие симпатической иннервации яичника является ФРН-зависимым процессом, в ходе которого этот полипептид, поддерживая дифференцировку нейронов, способствует становлению репродуктивной функции яичников.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) и трансформирующий фактор роста типа α (α -ТФР)

ЭФР-полипептид, состоящий из 53 аминокислот (мол. м. 6100 Д), первоначально был выделен из экстрактов подчелюстной железы мышей по признаку способности поддерживать рост нейронов и получил свое название благодаря свойству индуцировать рост базального слоя кожи. α -ТФР состоит из 50 аминокислот и имеет высокую степень гомологии с ЭФР. Оба полипептида секретируются в виде больших неактивных предшественников и приобретают биологическую активность после протеолитического расщепления. Хотя эти факторы роста являются продуктами различных

генов, они имеют общий рецептор и выявляют сходную биологическую активность.

Синтез α -ТФР и ЭФР-подобных белков обнаружен в культуре текаинтерстициальных клеток яичника [67]. Рецепторы к ЭФР идентифицированы на клетках гранулы, количество их регулируется гонадотропинами [11]. Показана способность этих полипептидов ингибировать ФСГ-индуцированную ароматизацию андрогенов в эстрогены и образование рецепторов к ЛГ на клетках гранулы [32].

Содержание ЭФР в фолликулярной жидкости малых антральных фолликулов женщин существенно превышает его концентрацию в сыворотке крови. По мере роста фолликулов содержание ЭФР в них снижается [75]. Таким образом, ЭФР специфичен для малых антральных фолликулов, синтезируется в них и ускоряет рост клеток гранулы. Кроме того, этот полипептид ингибирует ФСГ-стимулированные процессы в малых фолликулах, что защищает их от действия высокой концентрации ФСГ, блокируя индукцию стероидогенеза во время овуляторного подъема уровня гонадотропинов. Фолликулы, достигая диаметра 5—6 мм, становятся гормонально-зависимыми, так как уровень ЭФР снижается и начинает проявляться действие ФСГ [52]. Эти данные позволяют предположить, что ЭФР играет специфическую роль в локальной регуляции роста и развития малых фолликулов яичников человека.

Механизм действия эстрогенов при стимуляции роста тканей-мишеней в настоящее время также связывают с локальной продукцией ауто- и паракринных факторов роста. Показано, что рост матки и влагалища, индуцированный эстрогенами, связан с синтезом ЭФР. Инъекция антител к этому фактору роста блокирует индуцированный эстрогенами рост этих органов. Введение ЭФР через «медленно-диффундирующие» капсулы овариэктомированным животным вызывает рост матки и влагалища, индуцирует его кератинизацию. Опыты на овари-, гипофиз- и адреналэктомированных животных показали, что это действие ЭФР не зависит от гормонов [58]. Таким образом, ЭФР обладает эстрогеноподобным действием, ускоряя рост органов репродуктивного тракта и, видимо, являясь медиатором действия этих стероидов в организме.

На клетках гипофиза идентифицированы рецепторы к ЭФР, введение которого животным увеличивает уровень секреции АКТГ, ЛГ, гормона роста и пролактина [12, 36, 55, 57].

Появились первые экспериментальные данные о возможной роли ЭФР и α -ТФР в регуляции функционального развития нейронов гипоталамуса. В культуре клеток было показано, что ЭФР стимулирует пролиферацию астроцитов, улучшает их функционирование и дифференцировку. Однако низкий уровень синтеза мРНК ЭФР в мозге дает основание считать, что ЭФР-подобное действие в организме осуществляет α -ТФР. В культуре ЭФР и α -ТФР увеличивают секрецию простагландина Е и люлиберина из срединного возвышения. Ингибирование механизма трансдукции рецепторов к ЭФР специфическим блокатором подавляло секрецию люлиберина и простагландина Е. Блокирование синтеза простагландина Е устраняло действие ЭФР и α -ТФР на секрецию люлиберина. Эти данные позволяют считать, что регуляция секреции люлиберина на клеточном уровне опосредована ЭФР/ α -ТФР рецепторами [17]. В центральной нервной системе большинство рецепторов к ЭФР расположено на глиальных клетках, поэтому можно предположить, что в срединном возвышении α -ТФР может участвовать во взаимодействии глиальных клеток и нейронов, в результате которого фактор роста стимулирует секрецию простагландина Е из клеток глии, что в дальнейшем вызывает освобождение люлиберина из нервных терминалей [74]. Повреждение гипоталамуса у крыс, ведущее к преждевременному половому созреванию, связано с активацией экспрессии гена α -ТФР, что приводит к стимуляции пролиферации астроцитов в районе нанесенной травмы. Инъекция препарата, инактивирующего рецепторы к ЭФР/ α -ТФР, предотвращает ускорение полового созревания [60]. Таким образом, в морфологическом и функциональном развитии нейрональной сети гипоталамуса, ведущем к инициации полового созревания, могут участвовать трофические факторы роста [37].

Трансформирующий фактор роста типа β (β -ТФР)

β -ТФР-полипептид (мол. м. 25 000 Д), состоящий из двух идентичных цепей, содержащих по 112 аминокислот. Он имеет ряд последовательностей, гомологичных α -цепи ингибина, и кодируется тем же семейством генов. β -ТФР обнаружен во многих тканях.

Экспрессия гена, кодирующего β -ТФР, показана в яичнике.

Клетки теки и гранулезы фолликулов яичников продуцируют этот фактор роста в среду культивирования [24]. β -ТФР усиливает ФСГ-индуцированный синтез эстрогенов и прогестерона клетками гранулезы, что дает основание считать его одним из ауто- и паракринных регуляторов секреции стероидов [6, 49, 77].

В культуре клеток гипофиза β -ТФР усиливает секрецию ФСГ. На клеточном уровне β -ТФР, видимо, опосредует лютеотропное действие пролактина в регуляции желтого тела у животных. К этому выводу привели следующие наблюдения. Известно, что пролактин поддерживает секрецию прогестерона желтого тела, ингибируя активность 20α -гидроксистероиддегидрогеназы (20α -ГСД). Макрофаги, присутствующие в желтом теле, вероятно, участвуют в регуляции стероидогенеза. Так, спленэктомия вызывает уменьшение периферического уровня прогестерона и повышение содержания 20α -ОН-прогестерона на фоне нормального содержания ЛГ и пролактина. Измененный характер синтеза прогестерона можно нормализовать имплантацией спленоцитов [66]. Эти наблюдения позволяют предположить, что спленоциты или макрофаги селезенки играют роль в усилении лютеотропного действия пролактина в репродуктивной системе. Цитологический механизм этого явления был исследован в культуре клеток. Введение макрофагов селезенки в культуру клеток желтого тела усиливало супрессирующее действие пролактина на активность 20α -ГСД. Макрофаги в культуре секретируют β -ТФР, который, как и пролактин, подавляет активность 20α -ГСД в культуре лютеальных клеток [8]. Введение антител к β -ТФР ингибирует действие пролактина [51]. Эти данные позволяют предположить, что действие пролактина на клетки желтого тела опосредовано β -ТФР.

Ингибины, активины, фоллистатины, фолликулярный регуляторный белок (ФРБ)

Ингибин, первоначально выделенный из фолликулярной жидкости яичника, регулирует секрецию ФСГ клетками гипофиза. Молекула ингибина построена из двух субъединиц, α и β , соединенных дисульфидными цистеиновыми связями. Идентифицирована одна форма α -субъединицы и две формы β (β_A и β_B). Первоначально считали, что синтез ингибина характерен лишь для ткани яичника. Однако, как оказалось, ген α -субъединицы ингибина экспрессируется в коре надпочечника, где синтез его регулируется АКТГ, а также в культуре клеток плаценты [42]. Кроме эндокринной роли ингибина, предполагается его функционирование в качестве трансмембранного медиатора нейронов, а также как пара- и аутокринного регулятора функции яичника.

Продуцентами ингибина в яичнике являются клетки гранулезы. ФСГ, инсулиноподобный фактор роста I и вазоактивный интестинальный пептид стимулируют, а ФРФ, ЭФР и люлиберин подавляют синтез ингибина [44].

В эмбриональный период и до наступления полового созревания секреция ФСГ автономна и не регулируется белками гонад. В культуре клеток гипофиза, выделенных от неполовозрелых крыс, ингибин не влияет на синтез ФСГ.

Уровень секреции ингибина в фолликулярной фазе у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы ниже нормы; это позволяет считать, что данная патология может быть связана с нарушением фолликулогенеза [42].

Из фолликулярной жидкости выделены также две формы нового белка — активин АВ ($\beta_A\beta_B$) и активин А ($\beta_A\beta_A$), которые являются димерами двух субъединиц β -ингибина и оказывают противоположное активизирующее воздействие на синтез ФСГ клетками гипофиза [72]. Активин А секретируется также одной из лейкемических клеточных линий и является стимулятором эритроидной дифференцировки. В первичной культуре клеток гипофиза этот полипептид увеличивает количество ФСГ-продуцирующих гонадотропов и ингибирует индуцированный соматотропином рост соматотропов [38]. мРНК (β_A и β_B) обнаружены в гонадотропах передней доли гипофиза, что указывает на возможную паракринную роль этого полипептида. Активин ингибирует базальную секрецию гормона роста, АКТГ и пролактина [10].

Введение recombinantного ингибина человека в яичник крыс приводит к индукции роста фолликулов в данном яичнике, а введение активина вызывает их атрезию [76]. Учитывая наличие рецепторов к этим полипептидам, а также возможность их синтеза клетками гранулезы, можно предположить, что они являются паракринными регуляторами фолликулогенеза, при этом ингибин действует как сигнал к его стимуляции, а активин как атрогенный стимул.

Из фолликулярной жидкости выделены также две формы одноцепочечного полипептида, ингибирующего секрецию ФСГ

и структурно отличающегося от ингибина — фоллистатина. В отличие от ингибина, который регулирует как секрецию, так и синтез ФСГ, фоллистатин влияет на секрецию этого гормона. Эти полипептиды являются ингибиторами синтеза эстрогенов в культуре клеток гранулезы. мРНК фоллистатина обнаружена в почке, яичнике и мозге [70].

Ингибиноподобной активностью обладает и белок, синтезирующийся клетками гранулезы — фолликулярный регуляторный белок. Инъекция этого белка животным ингибирует фолликулогенез. Основным источником ФРБ у женщин являются клетки желтого тела [39]. Предполагается регуляторная роль этого белка в индукции атрезии фолликулов, так как увеличение его синтеза ограничивает способность фолликулов реагировать на ФСГ, что приводит к ингибированию фолликулогенеза и синтеза эстрогенов. При ановуляции у женщин с нормальным уровнем ФСГ обнаружено повышенное содержание ФРБ в сыворотке крови, что обычно сопровождается отсутствием реакции на терапию кломифеном [48]. Видимо, нарушение функции яичников, проявляющееся клинически как ановуляция, в ряде случаев может быть результатом нарушения секреции белков гонадами.

Инсулиноподобные факторы роста (ИПФР)

Семейство ИПФР состоит из двух групп: ИПФР-I (соматомедин С) и ИПФР-II. ИПФР-I, видимо, функционирует как ауто- и паракринный гормон, при этом изменение содержания этого фактора роста в ткани может происходить без изменения его концентрации в крови. Действие ИПФР на ткань может модулироваться изменением в содержании ИПФР-связывающих белков. В культуре клеток гранулезы ФСГ и β -ТФР ингибируют синтез этих белков, усиливая таким образом локальное действие ИПФР. ЭФР усиливает секрецию ИПФР-связывающих белков [56].

ИПФР и ИПФР-связывающие белки продуцируются клетками гипофиза, синтез их регулируется гормоном роста [21]. Показано, что ИПФР-I ингибирует экспрессию гена пролактина. Секреция соматостатина уменьшается, а секреция соматотропина увеличивается в культуре после введения гормона роста. Этот эффект также опосредован ИПФР-I [14].

Данные о возможности синтеза этого фактора роста в фолликулах яичника человека противоречивы. Содержание ИПФР-I в фолликулярной жидкости доминантных фолликулов человека выше, чем его концентрация в малых фолликулах и в сыворотке крови, что дает основание предположить возможность его локального синтеза [17, 20, 25, 61]. Однако экспрессии гена ИПФР-I в клетках гранулезы яичника человека выявить не удалось [7]. Показано, что эти клетки синтезируют ИПФР-II, который не продуцируется клетками гранулезы крыс [73]. Таким образом, существует видоспецифичность в экспрессии различных групп ИПФР в яичниках млекопитающих.

Наиболее подробно изучено непосредственное действие ИПФР-I на культивируемых клетках гранулезы крыс. Рецепторы к этому фактору роста идентифицированы на клетках гранулезы и теки яичников. Синтез ИПФР-I клетками гранулезы в культуре стимулируется гонадотропинами и эстрогенами [31]. Этот фактор роста стимулирует стероидогенез, индуцированный ФСГ, и экспрессию рецепторов к ЛГ, стимулированную ФСГ на клетках гранулезы. В культуре клеток теки ИПФР-I и инсулин в синергизме с ЛГ стимулируют синтез андрогенов [13].

Роль ИПФР-I и гормона роста, основного регулятора синтеза ИПФР-I, в контроле фолликулогенеза человека еще мало понятна. Высказано предположение, что ИПФР не является необходимым компонентом в цепи регуляторов фолликулогенеза человека в связи с тем фактом, что врожденный дефицит его не препятствует нормальной стимуляции роста фолликулов в программе экстракорпорального оплодотворения [19]. На возможную роль гормона роста в контроле развития яичника указывают задержка наступления полового созревания у больных с дефицитом этого гормона, а также данные об усилении действия гонадотропинов в яичнике при введении гормона роста в схемы стимуляции фолликулогенеза [15].

Молекулярно-клеточный механизм действия гормона роста при стимуляции синтеза ИПФР-I еще не ясен. Специфические рецепторы к гормону роста выявлены на клетках гранулезы. Однако введение гормона роста не изменяло синтез прогестерона в культуре клеток гранулезы, выделенных из преовуляторных фолликулов человека [18, 54]. Среди инкубации гепатоцитов, индуцированных гормоном роста, при введении в культуру клеток гранулезы оказывала стимулирующее дей-

ствии на стероидогенез в сочетании с гормоном роста и ФСГ. Эти данные позволили предположить, что органом-мишенью гормона роста является печень [54]. Гормон роста стимулирует синтез ИПФР-I печенью, что в свою очередь усиливает действие гонадотропинов в яичнике. Однако на возможное действие гормона роста в яичнике указывают данные о его влиянии на стероидогенез лютеинизирующих клеток гранулезы человека в культуре [9, 43, 50].

У женщин, не реагирующих на обычную терапию гонадотропинами, комбинация ФСГ и соматотрибрина стимулирует фолликулогенез и овуляцию. Действие соматотрибрина, видимо, опосредовано стимуляцией секреции ИПФР-I и гормона роста, но наличие соматотрибрина и его рецепторов в яичнике дает основание считать, что он может действовать непосредственно на уровне гонад, стимулируя фолликулогенез [33].

Введение гормона роста в схемы стимуляции фолликулогенеза в программе экстракорпорального оплодотворения в сочетании с гонадотропинами оказалось эффективным в тех случаях, когда предшествующий ответ на введение гонадотропинов был понижен [15, 27, 28, 35, 63]. Применение подобной модификации схемы индукции роста фолликулов оказалось наиболее перспективно в случае поликистоза яичников [15, 69]. Одна инъекция гормона роста в 1-й день терапии гонадотропинами эффективно увеличивает чувствительность яичников к их действию, что проявляется в уменьшении дозы и времени введения гормонов [27]. При этом отмечено увеличение содержания ИПФР-I в фолликулярной жидкости [27].

Показано соответствие между нарушением функции яичника, проявляющимся ановуляцией, и уменьшенной способностью к секреции гормона роста [62]. Доза гонадотропинов, необходимая для индукции овуляции, коррелирует с количеством гормона роста, секретируемого в пробе с клоидином [53].

При поликистозе яичников отмечено уменьшенное содержание гормона роста в сыворотке крови [9, 29]. Уровень ИПФР-связывающих белков понижен, что приводит к повышенному содержанию свободного фактора роста. Это в свою очередь может вызывать локальную гиперпродукцию андрогенов клетками теки яичников и понижать секрецию гормона роста [29, 71].

Предложена следующая гипотеза о возможной роли факторов роста в патогенезе синдрома поликистозных яичников: повышенный уровень общего и свободного ИПФР-I и увеличенная концентрация инсулина приводят к гиперстимуляции фолликулогенеза и к избыточному синтезу андрогенов, вызывающему атрезию фолликулов [71].

Заключение

В настоящее время основными экспериментальными данными, доказывающими существование пара- и аутокринных систем регуляции фолликулогенеза у млекопитающих, являются результаты работ по анализу действия факторов роста в культуре клеток. Следует отметить, что большинство работ такого рода выполнено в культуре клеток животных. В то же время показано, что регуляция созревания ооцитов человека и животных в культуре несколько различается. Существует, видимо, и специфичность в отношении типов факторов роста, синтезируемых соматическими клетками фолликулов яичников.

Возможность аспирации фолликулов человека в программе оплодотворения в культуре и переноса эмбрионов в матку позволяет проанализировать стадии развития ооцитов и их способность к развитию, состав фолликулярной жидкости и получить культуру лютеинизированных клеток человека. Однако в условиях гиперстимуляции яичников состав фолликулярной жидкости имеет свои особенности. Так содержание ИПФР-I в таких фолликулах ниже, чем в сыворотке крови [64]. При некоторых формах бесплодия аспирация фолликулов и оплодотворение ооцитов в культуре применяются с целью диагностики возможных нарушений процессов спермато- и фолликулогенеза [16]. При этом исследование особенностей фолликулогенеза, видимо, целесообразно проводить в условиях естественного цикла. Дальнейшие исследования с применением комплекса методов: аспирации фолликулов, гормонального мониторинга, определения содержания факторов роста на различных стадиях фолликулогенеза в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости, а также цитологического исследования стадии созревания ооцитов по их способности к оплодотворению и изучения особенностей дифференцировки гранулезы позволят более полно охарактеризовать особенности фолликулогенеза человека в норме и при патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О. А. // Цитология. — 1989. — Т. 31, № 10. — С. 1139—1157.
2. Воробьева О. А., Никитин А. И., Потин В. В., Свечникова Ф. А. // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — Л., 1990. — С. 30.
3. Никольский Н. Н., Соркин А. Л., Сорокин А. Б. Эпидермальный фактор роста. — Л., 1987.
4. Потин В. В., Рулев В. В., Свечникова Ф. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 83—87.
5. Сперанская Н. В., Фанченко Н. Д. // Акуш. и гин. — 1987. — № 5. — С. 12—17.
6. Adashi E. Y., Resnick C. E. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119, N 1. — P. 1879—1885.
7. Adashi E. Y., Resnick C. E., Hernandez E. R. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 626. — P. 161—169.
8. Associan R. K., Fleudelys B. E., Stevenson H. C. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84, N 2. — P. 6020—6022.
9. Bergh C., Carlsson B., Olsson J.-H. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 626. — P. 169—176.
10. Bilezikjian L. M., Corrigan A. Z., Vale W. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 5. — P. 2369—2376.
11. Buck P. A., Schomberg D. W. // Ibid. — 1987. — Vol. 122, N 2. — P. 28—33.
12. Burman P., Richard M., Peillon J. Y. L. et al. // Clin. Endocr. Metab. — 1987. — Vol. 65, N 1. — P. 275—283.
13. Cara J. F., Rosenfield R. L. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 2. — P. 733—739.
14. Cella S. G., Colonna D. G., Locatelli C. et al. // J. Endocr. — 1990. — Vol. 124, N 1. — P. 199—205.
15. Christman G. M., Halme J. K. // Fertil. and Steril. — 1992. — Vol. 57, N 1. — P. 12—14.
16. Curson R., Bolton V. N., Parsons J. H. // Human Reproduction. — 1991. — P. 296.
17. Davoren J. B., Hsueh A. J. W. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 118, N 2. — P. 888—896.
18. Demoulin A., Pignon M. R., Dubois M. // Human Reproduction. — 1991. — P. 32.
19. Dor J., Ben-Shlomo I., Lunenfeld B. et al. // Ibid. — P. 34.
20. Eden J. A., Jones J., Carter G. D. et al. // Clin. Endocr. — 1988. — Vol. 29, N 67. — P. 327—331.
21. Fagin J. A., Brown A., Melmed S. // Endocrinology. — 1988. — Vol. 123, N 3. — P. 2204—2210.
22. Ferrara N., Schweigerer L., Neufeld G. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84, N 1. — P. 5773—5776.
23. Fukuoka M., Taii S., Yasuda K. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125, N 1. — P. 136—143.
24. Gangrade B. K., May J. V. // Ibid. — 1990. — Vol. 127, N 2. — P. 2372—2380.
25. Hammond J. M., Baranano J. L. S., Skaleris D. et al. // Ibid. — 1985. — Vol. 117, N 1. — P. 2553—2558.
26. Hollenberg M. D. // Amer. J. med. Genet. — 1989. — Vol. 34, N 2. — P. 35—42.
27. Homburg R., West C., Toressani T. et al. // Fertil. and Steril. — 1990. — Vol. 53, N 2. — P. 254—250.
28. Homburg R., West C., Toressani T. et al. // Clin. Endocr. — 1990. — Vol. 32, N 2. — P. 781—785.
29. Homburg R., Pariente C., Lunenfeld B. et al. // Human Reproduction. — 1991. — P. 46.
30. Honneger J., Spagnoli A., D'Urso R. et al. // Endocrinology. — 1991. — Vol. 129, N 3. — P. 1275—1283.
31. Hsu A. J. W., Welsh T. H., Jones P. B. C. // Ibid. — 1981. — Vol. 1, № 2. — P. 2002—2004.
32. Hsu A. J. W., Hammond J. M. // Ibid. — 1987. — Vol. 120, N 2. — P. 198—207.
33. Hugues J. N., Toressani T., Herve F. et al. // Fertil. and Steril. — 1991. — Vol. 55, N 2. — P. 945—951.
34. Hurwitz A., Payne D. W., Packman J. N. et al. // Z. Endocr. — 1991. — Vol. 125, N 3. — P. 1250—1256.
35. Ibrahim Z. H. Z., Matson P. L., Buck P. et al. // Fertil. and Steril. — 1989. — Vol. 52, N 2. — P. 328—331.
36. Ikeda H., Mitsushi T., Kubota N. et al. // Endocrinology. — 1984. — Vol. 115, N 2. — P. 556—561.
37. Junier M. P., Costa M. E., Hoffman G. et al. // Neuroendocrinology. — 1990. — N 2. — P. 155.
38. Katayama T., Shiota K., Takahashi M. // Molec. cell. Endocr. — 1990. — Vol. 69, N 2. — P. 179—185.
39. Kalt E., Fujimori K., Janagihara D. et al. // J. clin. Endocr. — 1988. — Vol. 66, N 6. — P. 1213—1219.
40. Khah S. A., Schmidt K., Hallin P. et al. // Molec. cell. Endocr. — 1980. — Vol. 58, N 2. — P. 221—230.

41. Koos R. D. // Endocrinology.— 1987.— Vol. 119, N 2.— P. 481—486.
42. de Kretser D. M., Robertson D. M., Risbridger G. P. // J. endocr. Invest.— 1990.— Vol. 13, N 2.— P. 611—624.
43. Lanzzone A., Di Simone N., Castellani R. et al. // Fertil. and Steril.— 1992.— Vol. 57, N 2.— P. 92—96.
44. Laport P. S., Piquette G. N., Soto D. et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 2.— P. 823—831.
45. Lara H. E., Hill D. F., Kats K. et al. // Ibid.— Vol. 126, N 2.— P. 357—363.
46. Lara H. E., McDonald J. K., Ojeda S. R. // Ibid.— P. 364—375.
47. Larson G. H., Koos R. D., Sortino M. A. et al. // Ibid.— P. 927—932.
48. Lew M. W., Katt E. L., Rodgers K. E. et al. // Obstet. and Gynec.— 1987.— Vol. 70, N 2.— P. 157—162.
49. Magoffin D. A., Gancedo B., Erickson G. F. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 125, N 1.— P. 1951—1958.
50. Mason H. D., Martikainen H., Beard R. W. // J. Endocr.— 1990.— Vol. 126, N 2.— P. R1—4.
51. Matsuyama S., Shiota K., Takahashi M. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 4.— P. 1561—1567.
52. McNatty K. P., Hiller S. G., van den Boogaard A. M. J. et al. // J. clin. Endocr.— 1983.— Vol. 56, N 2.— P. 1022—1028.
53. Menashe Y., Lunenfeld B., Pariente C. et al. // Fertil. and Steril.— 1990.— Vol. 58, N 3.— P. 432—435.
54. Miro F., Samparo M., Tarin J. J. et al. // Human Reproduction.— 1991.— P. 39.
55. Miyake A., Tusaka K., Otsuka S. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1985.— Vol. 108, N 2.— P. 175—181.
56. Mondshein J. S., Smith S. A., Hammond J. M. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 2.— P. 2298—2306.
57. Moore G. P. M., Panaretto B. A., Wallace A. L. C. // Acta endocr. (Kbh.).— 1984.— Vol. 105, N 1.— P. 558—562.
58. Nelson K. G., Takahashi T., Bossert N. L. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1991.— Vol. 88, N 2.— P. 21—25.
59. Neufeld G., Ferrara N., Mitchell R. et al. // Endocrinology.— 1987.— Vol. 121, N 1.— P. 597—602.
60. Ojeda S. R., Urbanski H. F., Costa M. E. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1990.— Vol. 87.— P. 9698—9702.
61. Oliver J. E., Aitman T. J., Powell J. F. et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124, N 6.— P. 2671—2679.
62. Oversen P., Moller J., Moller N. et al. // Fertil. and Steril.— 1992.— Vol. 57, N 1.— P. 97—101.
63. Owen E. Y., Shoham Z., Mason B. A. et al. // Ibid.— 1991.— Vol. 56, N 6.— P. 1104—1110.
64. Rabinovici J., Dandekar P., Angle M. J. et al. // Ibid.— 1990.— Vol. 54, N 4.— P. 428—432.
65. Roby K. F., Terranova P. F. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 126, N 5.— P. 2711—2718.
66. Saito S., Matsuyama S., Shiota K. et al. // Endocr. Jap.— 1988.— Vol. 35, N 2.— P. 891—896.
67. Skinner M. K., Lobb D., Dorrington J. H. // Endocrinology.— 1987.— Vol. 121, N 2.— P. 1892—1899.
68. Spangelo B. L., Judd A. M., Isakson P. C. // Ibid.— 1989.— Vol. 125, N 1.— P. 575—577.
69. Spangelo B. L., Judd A. M., Isakson P. C. // Ibid.— 1991.— Vol. 128, N 2.— P. 2685—2692.
70. Suikkari A. M., Ruutiainen K., Erkkole R. et al. // Hum. Reprod.— 1989.— Vol. 4, N 2.— P. 136—139.
71. Urdl W., Desoye G., Schmon B. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1991.— Vol. 626.— P. 177—183.
72. Vale W., Rivier C., Hsueh A. et al. // Recent Progr. Horm. Res.— 1988.— Vol. 44, N 2.— P. 1—12.
73. Voutilainen R., Miller W. M. // Proc. nat. Acad. Sci. USA.— 1987.— Vol. 84, N 4.— P. 1590—1584.
74. Wang S.-S., Schiverick K. T., Ogilvie S. et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 124, N 1.— P. 240—247.
75. Westergaard L. G., Andersen C. Y., Byskov A. G. // J. Endocr.— 1990.— Vol. 127, N 2.— P. 363—367.
76. Woodruff T. K., Lyon R. J., Hansen S. E. et al. // Endocrinology.— 1990.— Vol. 127, N 6.— P. 3196—3205.
77. Ying S. Y., Becker A., Ling N. et al. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1986.— Vol. 136, N 3.— P. 969—973.

Поступила 17.11.92

◆ ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 616.43/45:92 ШУРЫГИН

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА Д. Я. ШУРЫГИНА

В 1993 г. исполнилось бы 70 лет со дня рождения профессора Дорофея Яковлевича Шурыгина — одного из видных эндокринологов страны, заслуженного деятеля науки РСФСР. Д. Я. Шурыгин с 1962 г. возглавлял эндокринологическую службу в вооруженных силах СССР, с 1972 г. и до последних лет жизни — кафедру терапии № 1 для усовершенствования врачей Военно-медицинской академии; в 1975 г. Д. Я. Шурыгину присвоено воинское звание генерал-майора медицинской службы.

Д. Я. Шурыгин — автор более 200 научных работ, 4 монографий, 8 учебников, руководств и учебных пособий. Под его руководством выполнены 12 докторских и 27 кандидатских диссертаций. Общеизвестными трудами Дорофея Яковлевича являются его работы по оценке функционального состояния

эндокринной системы при системных заболеваниях крови, ожоговой и травматической болезнях, гипокинезии, гиперкинезии, при адаптации человека к условиям высоких широт, при воздействии химических профессиональных вредностей. Идеи Д. Я. Шурыгина, развиваемые его учениками и последователями, нашли реализацию в теоретической и практической медицине.

Д. Я. Шурыгин отличался высокой принципиальностью и благородством, он был гармонично развитым человеком, любил искусство, поэзию, музыку. Таким он остался в памяти его учеников, сослуживцев и всех знавших его людей.

Редакционная коллегия
Сотрудники Военно-медицинской академии

К сведению авторов

В журнале «Проблемы эндокринологии» публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи только по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, первичная патология эндокринной системы).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами:

1. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, лаборатория (отдел) и учреждение, из которого выходит статья, звание и ученая степень руководителя лаборатории (отдела) и учреждения.

2. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса и телефона (служебного или домашнего).

3. Объем оригинальной работы не должен превышать 7 стр. машинописного текста, заметок из практики — 3, лекций — 8—10, обзора литературы — 18—20, рецензий — 3. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

4. Объем графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими, чертежи, графики и диаграммы выполнены тушью на миллиметровой бумаге. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения «верх», «низ».

5. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям надо указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

6. План построения статей следующий: краткое введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи и задачи настоящего исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы по пунктам, список цитированной литературы, резюме.

7. Резюме, объемом $\frac{2}{3}$ стр., должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Составляется резюме по следующей схеме: тема, объекты, характер и цель работы; методики, использованные в работе (в тех случаях, когда они новые или необходимы для понимания сути и особенностей содержания статьи); основные теоретические и экспериментальные результаты работы. При этом предпочтение следует отдавать новым и проверенным фактам, результатам длительных исследований, важных для решения практических вопросов. Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, результатом одного наблюдения или целой серии, привести пределы точности, надежности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье. При оформлении резюме указываются фамилии всех авторов и название статьи.

8. Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте.

9. Цитаты, приводимые в статье, выверяются и на полях заверяются автором. В сноске указывается источник (название, издание, год, том, выпуск, страница).

10. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

11. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

12. Измерения проводятся по системе СИ, по шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Названия ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются.

См. продолжение на 64 пол.

Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Как правило не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращений.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные).

14. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы «от» и «до»; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы «от» и «до»; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

15. При публикации переработанных статей указывается дата поступления переработанного экземпляра в редакцию.

16. Редакция оставляет за собой право редактирования статей. Статьи следует направлять по адресу: 117819 Москва ГСП-7, Научный проезд, 6 издательство «Медицина», редакция журнала «Проблемы эндокринологии», тел. 120-40-33.

Редакция журнала «Проблемы эндокринологии»

И. И. Дедов

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДНК-РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Гормон роста, или соматотропный гормон гипофиза (СТГ), является одним из ключевых гормональных факторов в развитии организма, обладающих чрезвычайно широким спектром физиологических эффектов в тканях, главным из которых является мощное анаболическое действие, определяющее рост организма в широком понимании: это — линейный рост и прежде всего развитие костной, мышечной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем, внутренних органов и т. д.; инсулиноподобное действие, липолитический, диабетогенный и лактогенный эффекты.

Хорошо изучен механизм реализации действия СТГ в периферических тканях различной локализации, иначе называемых органами-мишенями. Эффекты СТГ опосредуются главным образом через вторичные факторы роста — инсулиноподобные факторы роста (ИФР, в основном через ИФР1) — соматомедины. Последние синтезируются главным образом печенью и почками в ответ на СТГ. Итак, нисходящая, эффекторная гормональная вертикаль сложной системы, регулирующей развитие организма, включает СТГ (гипофиз) — ростовые факторы, ИФР1 (печень) — ткани-мишени с рецепторами в клетках к СТГ и ИФР1.

СТГ стимулирует, скажем, линейный рост костей как прямо, активизируя дифференцировку клеток-предшественников в эпифизарной зоне роста, так и опосредованно, индуцируя ответ клеток хряща на ИФР1 и одновременно стимулируя локальный синтез ИФР1 в зонах роста. Последний в зонах роста костей стимулирует строго лимитированный пролиферативный пул клеток хряща, которые позднее трансформируются в костные клетки.

Функциональная система, регулирующая биосинтез и секрецию в кровь СТГ соматотропными клетками передней доли гипофиза, имеет сложную инфраструктуру. Ведущую роль в этой системе играет гипоталамус, где вырабатываются два нейропептида с противоположным на СТГ действием: СТГ-ингибирующий фактор, или соматостатин, и СТГ-стимулирующий фактор, или соматолиберин. Оптимальный пул этих гипоталамических релизинг-гормонов контролируется широким спектром нейротрансмиттеров, продуцируемых в серотонин-, норадреналин- и дофаминергических нейронах гипоталамуса, а также в вышерасположенных нервных образованиях ЦНС.

Поэтому сон, психический стресс и особенно дистресс, физические перегрузки, множество лекарственных средств изменяют оптимальную и синхронизированную активность нейротрансмиттеров гипоталамуса, имеющую следствием нару-

шение секреции соматостатина и соматолиберина и как результат — нарушение секреции СТГ.

Между тем для СТГ характерен четкий циркадианный ритм с максимальным уровнем ночью, причем пик СТГ регистрируется через 1 ч после наступления фазы глубокого сна.

Секреция СТГ продолжается на протяжении всей жизни человека: с младенческого возраста до глубокой старости.

При нарушении секреции СТГ возникает системный дефект в развитии организма и диагностируется тяжелая патология. Длительная повышенная секреция приводит к гигантизму и акромегалии, а дефицит гормона роста является главной причиной гипофизарной карликовости (гипофизарного нанизма).

Настоящая статья включает краткие комментарии к использованию в клинической практике генно-инженерного гормона роста. Идеальным объектом для использования СТГ, естественно, является гипофизарный нанизм.

В 70-е годы СТГ был получен путем экстракции из передней доли гипофиза трупов человека. В СССР использовался препарат «Соматотропин» производства Каунасского завода. При лечении больных гипофизарным нанизмом отмечен положительный эффект, однако быстрое нарастание титра антител к СТГ приводило к резкому снижению СТГ-подобного ростового действия препарата. Позднее было установлено, что полученные подобным образом препараты с СТГ-действием дают серьезные побочные реакции, вызывая такое тяжелое, с летальным исходом неврологическое осложнение, как синдром Крейтцфельда — Якоба, что послужило основанием повсеместно запретить использование препаратов СТГ, получаемых из трупного материала.

Драматическая развязка в истории с трупным гипофизарным СТГ и острая социальная потребность в гормоне роста, особенно в детской эндокринологии, стимулировали разработку технологии получения генно-инженерного СТГ различными фирмами. Первой получила ДНК-рекомбинантный СТГ фирма «Каби Фармация» (Швеция) с торговой маркой «Генотропин». Чуть позже успешно опробовали свои аналогичные препараты СТГ фирмы «Элай Лилли» (США) — «Хуматроп», «Арес-Сероно» (Италия) — «Сайзен», «Ново Нордиск» (Дания) — «Нордитропин».

В настоящее время в нашем центре проводятся клинические испытания отечественного препарата «Соматоген» — генно-инженерного СТГ, разработанного центром «Биоинженерия» РАН.

Все эти препараты СТГ обладают высокой эффективностью и безопасностью.

Наш собственный опыт использования СТГ ба-

зируется на клиническом испытании генно-инженерного СТГ «Сайзен» (фирма «Арес-Сероно»). Это референтное исследование было проведено по международному протоколу при лечении детей, страдающих гипопизарным нанизмом. Эта болезнь включает различные по этиологии и патогенезу группы пациентов, поэтому уместно привести краткую характеристику нанизма.

Nanos (греч.) — карлик, синонимы: карликовость, наносомия, микросомия.

Нанизм — резкое отставание в росте и физическом развитии, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом гормона роста, которое встречается при патологии собственно гипопиза (нарушение чувствительности соматотрофов к действию СТГ-рилизинг-гормонов, нарушение биосинтеза СТГ внутри клеток), при дефиците в тканях соматомединов, прежде всего ИФРІ, при дефекте в тканях-мишенях рецепторов к СТГ [1].

Следовательно, нанизм, связанный с нарушением системы СТГ — соматомедины — рецепторы, является неоднородным по этиологии и патогенезу заболеванием. У большей части таких больных диагностируется нарушение секреции большинства гипопизарных гормонов (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин). Этот синдром характеризуется сложной симптоматикой эндокринных и соматических нарушений.

Гипопизарный нанизм встречается с частотой 1:30 000. Кроме истинного гипосоматотропного гипопизарного нанизма встречаются клинические формы, обусловленные генетически детерминированным дефектом продукции соматомединов или рецепторов к СТГ в тканях. Так, известны варианты псевдогипопизарного нанизма с высоким уровнем СТГ и ИФРІ. Генез его связывают с дефектом рецепторов к ИФРІ, что косвенно доказано резким снижением связывания кожных фибробластов с ИФРІ.

Наш опыт лечения в течение 12 мес детей разного возраста, страдающих гипопизарным нанизмом, показал чрезвычайно высокую эффективность генно-инженерного СТГ. Как и другие авторы, мы отмечали прибавку роста до 12 см в год. Причем чем раньше установлен диагноз и начато лечение, тем значительнее клинический результат. Международный опыт свидетельствует о том, что при истинном гипопизарном нанизме эффект, близкий к действию СТГ, можно получить с помощью инъекций ИФРІ [9]. Эти работы подчеркивают особую важность проведения диагностического поиска по протоколу, практически исключая ошибку, поскольку, например, при дефиците ИФРІ или дефекте продукции рецепторов к СТГ, при сходной клинической картине с истинным гипопизарным нанизмом, лечение таких больных, независимо от дозы и продолжительности курсов, обречено на неуспех. Следовательно, крайне важна верификация диагноза истинного гипопизарного нанизма.

В различных странах накоплен солидный клинический опыт по использованию генно-инженерного СТГ при лечении гипопизарного нанизма и синдрома Тернера. При этом, разумеется, всегда остается сфера деятельности для исследователей, в частности в области оптимизации доз гормона,

курсов лечения, выбора продолжительности перерывов между курсами лечения и т. д.

Эра использования генно-инженерного СТГ в эндокринологии и клинике внутренних и других болезней только начинается, ожидаются фантастические результаты.

В самом деле, СТГ и ИФРІ повышают кровоток и клубочковую фильтрацию у больных с различной почечной патологией [3, 5]. Обнаружено нарушение секреции СТГ и ИФРІ у женщин с первичным бесплодием, ановуляторными циклами [7], сочетанное введение человеческого СТГ и человеческого гонадотропного гормона способствует повышенной продукции прогестерона лютеиновыми клетками [6]. СТГ усиливает овуляцию у женщин со слабым овариальным ответом на изолированное введение гонадотропина [4]. Выраженный позитивный результат — похудание — отмечен при лечении СТГ женщин с экзогенным ожирением [8]. Получены данные о роли СТГ в регуляции метаболизма миокарда при инфаркте миокарда, что открывает новые подходы к лечению и профилактике этой грозной патологии.

В последнее время все чаще появляются работы, в которых показано благотворное влияние СТГ при назначении его лицам пожилого возраста. Известно, что с возрастом уровень СТГ снижается, а у пожилых лиц и людей преклонных лет он достигает минимальных показателей. Синхронно со снижением уровня СТГ атрофируется мышечная масса, уменьшается физическая сила, а следовательно, и толерантность к физическим нагрузкам, резко изменяется инфраструктура костей, как правило, повышается масса жировой ткани, снижается фильтрационная и экскреторная функция почек, частота сердечно-сосудистой патологии значительно выше у лиц с гипопизарной функцией гипопиза. Короткий курс введения человеческого СТГ у пожилых улучшает психосоциальную адаптацию, улучшает или нормализует структуру тела, увеличивает мышечную массу и физическую силу, улучшает функцию сердца и нормализует функции почек [2]. Конечно, такие интригующие результаты благотворного действия СТГ на организм пожилых лиц открывают исключительные перспективы в области геронтологии. Разумеется, следует быть предельно осторожным в выборе доз СТГ, продолжительности курсов лечения и т. д. Необходим строго индивидуальный подход при выборе лиц для использования СТГ. Последний не может быть панацеей для восстановления функций в организме пожилых людей. Первые результаты обнадеживают, соблазнительны, но требуется архисторожность, чтобы не повредить пожилому человеку, хотя бы и страстно, любой ценой желающему омоложения. Да и важно не скомпрометировать такой препарат, как гормон роста. Так что необходимо осторожно, терпеливо изучать оптимальные показания к применению СТГ с учетом многих хронических болезней у пожилых людей.

Данный краткий обзор, думаю, убедил читателя в перспективности использования человеческого СТГ в медицине. Мы планируем организацию на базе детского отделения ЭНЦ РАМН Центра по диагностике и лечению СТГ-дефицитных состояний. Возможно, мы организуем такой

центр совместно с одной из фирм-производителей генно-инженерного СТГ, куда мы сможем госпитализировать пациентов независимо от территориальной принадлежности и где мы будем располагать всем необходимым для быстрого диагностического поиска и выбора оптимальных комбинаций лечения больных с различной эндокринной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Amselem S. et al. // International Symposium on Growth and Growth Disorders, 11-th. — Stockholm, 1991. — P. 81—86.*
2. *Christiansen J. S., Jorgensen J. O. L. // Acta endocr. (Kbh.). — 1991. — Vol. 125 — P. 7—13.*
3. *Hirschberg R., Rabb H., Bergamo R., Kopple J. D. // Kidney int. — 1989. — Vol. 35. — P. 865—870.*
4. *Ibrahim Z. H. Z., Matson P. L., Buck P., Lieberman B. A. // Fertil. and Steril. — 1991. — Vol. 55, N 1 — P. 202—204.*
5. *Kopple J. D., Hirschberg R. // Miner. Electrolyte Metab. — 1990. — Vol. 16. — P. 82—88.*
6. *Lanzone A., Simone N. D., Castellani R. et al. // Fertil. and Steril. — 1992. — Vol. 57, N 1. — P. 92—96.*
7. *Ovesen P., Moller J., Moller N. et al. // Ibid. — P. 97—101.*
8. *Skaggs S. R., Crist D. M. // Horm. Res. — 1991. — Vol. 35. — P. 19—24.*
9. *Wilton P., Sietnieks A. et al. // International Symposium on Growth Disorders, 11-th. — Stockholm, 1991. — P. 111—115.*

«Низкорослые дети сталкиваются в своей жизни с множеством специфических проблем, к которым относятся социальная изоляция, сниженная самооценка, оскорбления со стороны сверстников, ощущение беспомощности и некомпетентности» (Rothem D. et al. Personality development of children With growth hormone deficiency // J. Amer. Acad. Child. Psychiat., 1977. — Vol. 16. — P. 412—426.)

Первое сообщение о работе KIGS (Kabi Pharmacia International Growth Study — Международное исследование по росту фирмы «Каби Фармация») было представлено в декабре 1988 г. Исследование охватывало 467 пациентов — почти всех известных к этому времени больных с нарушенной секрецией гормона роста. В заключение было предложено публиковать в последующих сообщениях обзорную статью, в которой освещались бы изменения, произошедшие в данной группе больных. Представленная работа д-ра К. Альбертсона-Викланда «Демографические исследования KIGS» отражает современный статус KIGS. За время, прошедшее с момента выхода первого выпуска «KIGS известий» (периодичность 2 раза в год), значительно возросло число и изменились соотношения в трех основных группах больных (с идиопатической недостаточностью гормона роста, вторичной недостаточностью гормона роста и прочими видами низкорослости). Это может быть частично обусловлено введением KIGS-классификации по этиологическому принципу, являющейся классификацией диагнозов, основывающихся первично на патогенетических дефектах и затем на наличии или отсутствии недостаточности гормона роста.

В первых двух статьях представленного сборника обсуждаются многофакторная этиология идиопатической недостаточности гормона роста и эффективность заместительной терапии препаратами гормона роста. Д-р Д. А. Прайс приводит результаты обследования и эффективности лечения гормоном роста пациентов с идиопатической недостаточностью гормона роста — с родовой травмой или без таковой. Эти две группы

описываются в сравнении с пятью другими группами больных с врожденной недостаточностью гормона роста: синдромом «пустого» турецкого седла, септооптической дисплазией, расщелиной неба, нейросекреторной дисфункцией и секрецией биологически неактивного гормона роста. Проф. М. Б. Ранке и проф. О. Гилбод обсуждают возможность использования тестов стимуляции секреции гормона роста для прогнозирования эффективности лечения препаратами гормона роста в течение 1 года. Пациенты с идиопатической недостаточностью гормона роста и идиопатической низкорослостью были разделены на подгруппы в зависимости от максимального выброса гормона роста, затем их расчетный рост сравнивался с истинным, достигнутым при лечении гормоном роста.

В следующей статье описываются серьезные осложнения, возникающие при терапии гормоном роста по программе KIGS. Проф. П. Ж. Шатлейн и д-р П. Вилтон описывают все побочные эффекты при терапии гормоном роста, выявленные к началу марта 1992 г.

Если при чтении этого номера «KIGS известия» у Вас возникнут идеи, касающиеся дальнейшего развития темы статей или новых научных исследований, направляйте свои предложения Вашему KIGS-координатору, в Ваше представительство «Каби Фармация» или в правление KIGS в Стокгольме.

Начиная с этого выпуска Международный совет KIGS изменил статус «KIGS известия»: им дан номер ISSN. Это значит, что «KIGS известия» рассматриваются как официальные публикации и могут упоминаться как ссылки в тексте.

Мы надеемся, что этот номер «KIGS известия» покажется Вам интересным.

Директор проекта

Анника Валлстрем

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ KIGS

Аннотация

Восьмое сообщение KIGS (Международное исследование по росту фирмы «Каби Фармация») основано на анализе результатов лечения 7083 детей из 18 стран. Из них 3380 имели идиопатическую недостаточность гормона роста (НГР), 1111 — НГР вследствие органических поражений и 2592 — другие причины низкорослости. Все дети находились на различных схемах введения гормона роста. Продолжительность лечения при идиопатической НГР составила в среднем 3,5 года, при органических нарушениях — 4 года, при прочих видах низкорослости — 3,3 года. В начале лечения все дети имели низкий рост: —2,7 SDS (нормативы Таннера) при идиопатической НГР, —2,2 SDS при органической НГР (—1,75 SDS при опухолях мозга, —1,8 SDS при лейкозах), —2,9 SDS при прочих видах низкорослости. Средний возраст детей во всех группах перед началом лечения был около 10 лет. Скорость роста до лечения была низкой по сравнению со здоровыми детьми того же возраста. В большинстве случаев (95 %) лечение гормоном роста проводилось ежедневно или 6 раз в неделю, в то время как доза вводимого гормона в разных странах значительно варьировала (от 0,4 до 0,7 ЕД/кг в неделю). Последующий анализ базы данных KIGS позволит проследить, каким образом эти различия повлияют на темпы роста и конечный результат лечения.

В феврале 1992 г. 7083 ребенка, получающих лечение гормоном роста (ГР), были включены в главную базу данных KIGS (Международного исследования по росту фирмы «Каби Фармация») (табл. 1). Распределение пациентов по трем основным группам: с идиопатической НГР, недостаточностью ГР вследствие органических поражений и с прочими видами низкорослости показано на рис. 1. Благодаря использованию новой классификации 1991 г. процентное соотношение пациентов с НГР

снизилось с 84 до 63 (с идиопатической НГР — с 82 до 75 %, в то время как количество пациентов с органическими поражениями возросло с 18 до 25 %). Группа больных с прочими видами низкорослости также стала более многочисленной: 17—37 % от общего количества больных, включенных в базу данных KIGS. В новой классификации выделена также группа синдромальных форм (синдром Тернера и др.), в которой не учитывается степень недостаточности секреции ГР.

Как и в предыдущих сообщениях, во всех группах, за исключением больных с синдромом Тернера и другими синдромальными формами, мальчиков было больше, чем девочек.

Для базы данных KIGS в целом отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма при идиопатической НГР и при органической НГР равно соответственно 6,8 и 1,0. В табл. 2 приведены данные по разным странам.

Рост родителей и ожидаемый рост детей

Со времени последнего сообщения KIGS еще 1700 детей были включены в базу данных. Родители детей во всех группах, за исключением детей с органической НГР, были невысокими (табл. 3). Как уже сообщалось ранее, родители детей с внутриутробной задержкой роста имеют самый низкий рост.

Длительность лечения и распределение по возрасту ко времени данного сообщения

В соответствии с базой данных KIGS к весне 1992 г. средняя длительность лечения детей с идиопатической НГР составляла 3,5 года, с органической НГР — 4 года (рис. 2 и табл. 4).

Таблица 1
Количество больных и отношение мальчиков (М) и девочек (Д) с классической НГР и другими диагнозами

Диагноз	Число больных	Частота, %	М/Д
Идиопатическая НГР	3380	47,7	2,3
Органическая НГР	1111	15,7	1,5
Низкорослость	2592	36,6	2,0
Всего . . .	7083	100,0	1,7
Органическая НГР			
Врожденная	217	3,1	1,7
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	4,9	1,4
Другие опухоли головного мозга	266	3,8	1,5
Лейкоз	132	1,9	1,3
Прочие приобретенные	147	2,1	2,1
Всего . . .	1111	15,7	1,5
Низкорослость			
Идиопатическая	942	13,3	2,3
Синдром Тернера	476	6,7	
Синдром Рассела — Сильвера	55	0,8	2,2
Прочие синдромы	214	3,0	0,9
Внутриутробная задержка роста	481	6,8	2,0
Другие причины	424	6,0	1,8
Всего . . .	2592	36,6	2,0

Таблица 2
Частота изолированной НГР и гипопитуитаризма и распределение больных по полу в различных странах

Страна	Идиопатическая НГР			Органическая НГР			Прочие	
	%	М/Д	И/Г	%	М/Д	И/Г	%	М/Д
Ав	22	3,0		18	1,6		59	1,2
Бе	59	1,2	3,8	32	1,7	1,0	9	0,8
Ге	50	2,6	3,5	21	2,0	1,1	29	1,3
Ис	53	2,5	7,7	7	1,7	1,5	40	1,3
Фи	41	1,9	3,9	31	1,2	1,0	28	1,0
Фр	64	2,1	13,8	10	1,6	0,9	26	0,7
Вб	40	1,9	5,2	22	1,7	1,1	38	0,7
Яп	44	2,3	13,0	9	1,1	0,5	47	2,1
Шв	54	3,0	8,0	20	1,3	1,1	26	1,1
Всего...	48	2,3	6,8	16	1,5	1,0	37	1,2

Примечание. Ав — Австралия, Бе — Бельгия, Ге — Германия, Ис — Испания, Фи — Финляндия, Фр — Франция, Вб — Великобритания, Яп — Япония, Шв — Швеция. М/Д — мальчики/девочки, И/Г — отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма. Для Австралии данные по идиопатической НГР и гипопитуитаризму не были получены.

Таблица 3

Рост родителей и ожидаемый рост детей

Диагноз	Число больных	Средний SDS для роста		
		мать	отец	ожидаемый рост
Идиопатическая НГР	3182	-0,9	-0,7	-0,8
Органическая НГР	987	-0,2	-0,1	-0,2
Низкорослость	2422	-1,0	-0,8	-0,9
Всего...	6591	-0,8	-0,7	-0,7

Органическая НГР

Врожденная	190	-0,3	-0,4	-0,3
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	304	-0,3	-0,2	-0,3
Другие опухоли головного мозга	245	0,0	0,1	0,1
Лейкоз	118	-0,1	0,1	0,0
Прочие приобретенные	130	-0,5	-0,3	-0,4
Всего...	987	-0,2	-0,1	-0,2

Низкорослость

Идиопатическая	899	-1,2	-1,0	-1,1
Синдром Тернера	448	-0,3	-0,3	-0,4
Синдром Рассела — Сильвер	49	-0,7	-0,4	-0,5
Прочие синдромы	205	-0,3	-0,3	-0,3
Внутриутробная задержка роста	449	-1,5	-1,3	-1,4
Другие причины	372	-1,2	-1,0	-1,0
Всего...	2422	-1,0	-0,8	-0,9

Распределение по возрасту ко времени данного сообщения

Средний возраст детей в большинстве групп базы данных KIGS к моменту публикации настоящего сообщения превысил 14 лет (табл. 5).

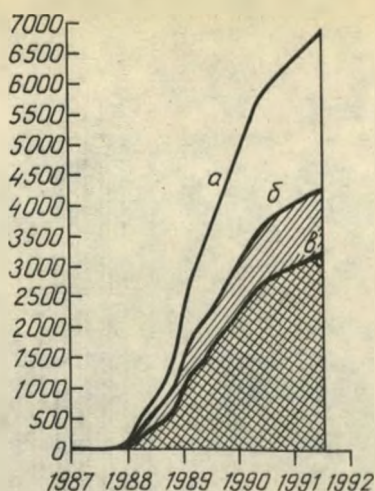


Рис. 1. Число больных, включенных в сообщение № 8.

а — дети с низкорослостью; б — дети с органической НГР; в — дети с идиопатической НГР.

Возраст начала пубертата

Дети с идиопатической НГР, как мальчики, так и девочки (рис. 3) имели более поздние сроки начала пубертата. За начало пубертата принимались стадия II для молочных желез и объем тестисов более 4 мл. 10, 50 и 90-я перцентили для возраста начала пубертата (по Таннеру) показаны на рис. 3.

Возраст и рост детей к началу терапии ГР

Возраст детей в большинстве групп к началу терапии ГР был около 10 лет. Как и ожидалось, самые младшие дети были в группах больных с врожденной НГР и среди больных с внутриутробной задержкой роста (как в сочетании с синдромальными формами, так и без таковых), (рис. 4 и табл. 6).

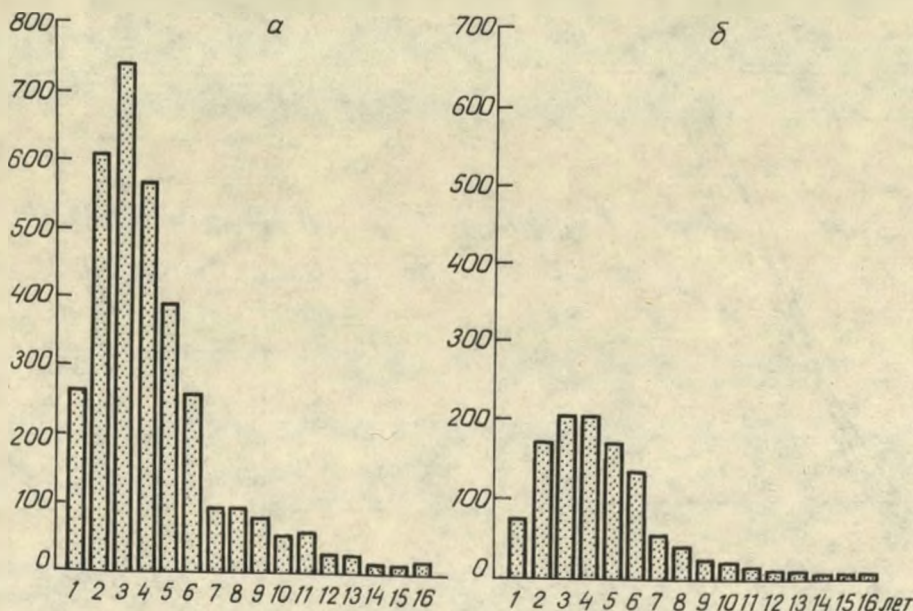


Рис. 2. Длительность лечения детей с НГР.

а — дети с идиопатической НГР; б — дети с органической НГР.

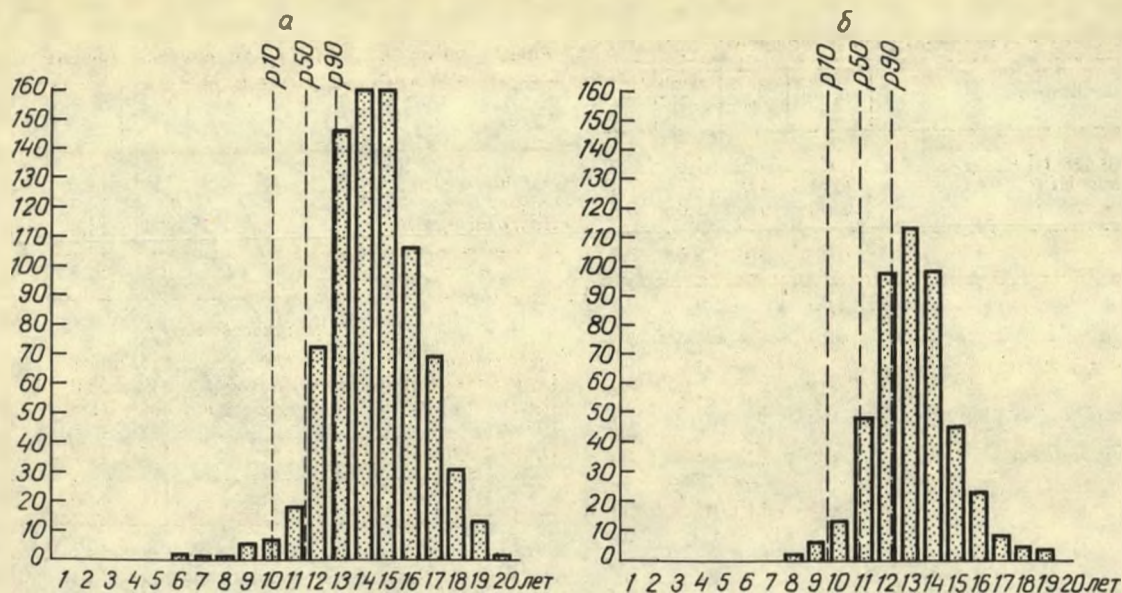


Рис. 3. Возраст начала пубертата у пациентов с идиопатической НГР.

а — мальчики ($n=831$); б — девочки ($n=464$). p_{10} , p_{50} , p_{90} — перцентили 10, 50, 90-я соответственно

Коэффициент стандартного отклонения (SDS) для роста (по Таннеру) показан в табл. 7. Средний рост больных с идиопатической НГР ($-2,7$ SDS) не изменился со времени предыдущего сообщения KIGS. Тем не менее средний SDS для роста у детей с НГР вследствие органических нарушений теперь ниже $-2,7$ SDS, за исключением детей с прочими опухолями ЦНС ($-1,7$ SDS) и детей с лейкозом ($-1,8$ SDS) (рис. 5).

Средняя скорость роста до начала лечения, представленная в табл. 8, была приблизительно одинаковой во всех группах. У самых старших детей, которые оказались в группе больных с органическими причинами НГР, прибавка роста составила 2,8 см в год, а у самых младших (из группы больных с синдромом Рассела — Сильвера) —

4,9 см в год. Это отражает нормальное для детей снижение скорости роста с возрастом.

Режим введения ГР: доза и число инъекций в неделю

Динамика кратности введения ГР в неделю за период 1988—1991 гг. представлена на рис. 6.

Считается общепризнанным, что эффективность ГР повышается с увеличением частоты его введения (т. е. 6—7 раз в неделю). В 1991 г. более чем 90 % детей получали инъекции ежедневно или 6 раз в неделю. Следует заметить, что общее количество пациентов за каждый год есть число пациентов, обратившихся к врачу как минимум 1 раз в течение этого года.

Как видно на рис. 7, в странах, принимающих

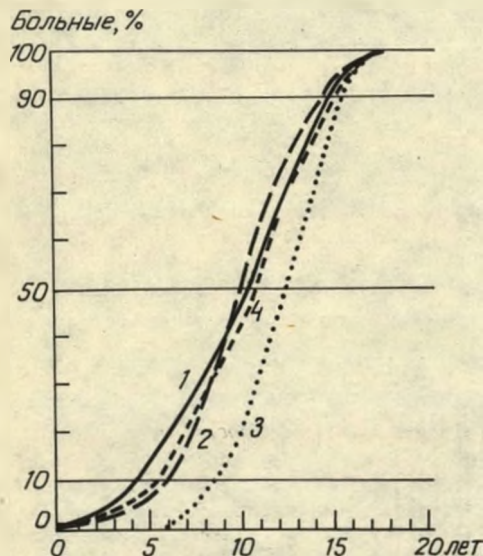


Рис. 4. Возраст к началу терапии ГР.

Здесь и на рис. 5: 1 — больные с идиопатической НГР; 2 — больные с краниофарингиомой; 3 — больные с опухолями ЦНС; 4 — больные лейкозом

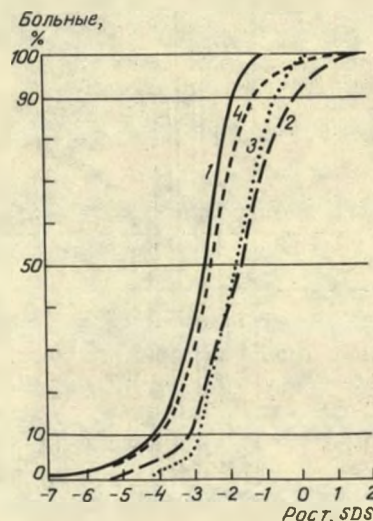


Рис. 5. Общие данные по SDS для роста к началу лечения ГР.

Таблица 4

Длительность лечения (в годах) ко времени данного сообщения

Диагноз	Число пациентов	Ме-диана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3380	3,5	1,6	7,9
Органическая НГР	1111	4,0	1,7	7,4
Низкорослость	2592	3,3	1,6	5,8
Всего...	7083	3,4	1,6	7,1
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	217	3,9	1,6	7,7
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	4,3	2,1	7,6
Другие опухоли головного мозга	266	4,2	1,5	7,4
Лейкоз	132	3,9	1,7	5,6
Прочие приобретенные	147	3,5	1,7	7,8
Всего...	1111	4,0	1,7	7,4
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	942	3,2	1,9	5,2
Синдром Тернера	476	2,7	1,1	5,0
Синдром Рассела — Сильвера	55	3,2	1,8	7,2
Прочие синдромы	214	3,4	1,6	5,1
Внутриутробная задержка роста	481	3,5	2,0	6,2
Прочие	424	3,5	1,9	7,8
Всего...	2592	3,3	1,6	5,8

участие в KIGS, не было принято общей стратегии по поводу недельной дозы ГР. Хотя различия в недельной дозе ГР были уже заметны в допубертатной группе детей, они были еще в большей

Таблица 6

Возраст к началу терапии ГР

Диагноз	Число пациентов	Медиана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3380	10,0	4,3	14,3
Органическая НГР	1111	10,3	4,7	14,6
Низкорослость	2592	10,7	5,2	14,6
Всего...	7083	10,3	4,7	14,4
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	217	7,6	2,0	14,1
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	11,0	5,9	15,2
Другие опухоли головного мозга	266	9,7	5,9	14,1
Лейкоз	132	12,1	8,2	15,2
Прочие приобретенные	147	10,3	5,5	14,6
Всего...	1111	10,3	4,7	14,6
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	942	11,1	6,1	14,6
Синдром Тернера	476	11,6	5,9	15,0
Синдром Рассела — Сильвера	55	7,3	2,6	12,5
Прочие синдромы	214	9,9	3,9	12,8
Внутриутробная задержка роста	481	9,2	4,5	13,8
Прочие	424	10,7	5,4	15,4
Всего...	2592	10,7	5,2	14,6

Таблица 5

Распределение по возрасту ко времени данного сообщения

Диагноз	Число пациентов	Ме-диана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3380	14,1	8,2	18,6
Органическая НГР	1111	14,6	8,8	19,4
Низкорослость	2592	14,2	8,6	18,3
Всего...	7083	14,2	8,4	18,6
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	217	12,1	5,7	18,2
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	349	15,6	10,1	20,2
Другие опухоли головного мозга	266	13,8	9,5	19,3
Лейкоз	132	15,6	11,9	19,2
Прочие приобретенные	147	14,8	9,0	18,5
Всего...	1111	14,6	8,8	19,4
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	942	14,2	9,6	18,1
Синдром Тернера	476	14,5	8,3	18,3
Синдром Рассела — Сильвера	55	10,9	6,3	15,4
Прочие синдромы	214	13,6	6,8	17,6
Внутриутробная задержка роста	418	13,4	7,9	18,1
Прочие	424	15,0	9,4	19,5
Всего...	2592	14,2	8,6	18,3

степени выражены в группе детей пубертатного возраста. В то время как в некоторых странах использовалось введение фиксированной недельной дозы, в других доза заместительной терапии рассчитывалась на 1 кг массы тела или на 1 м² поверхности тела. Эти различия проиллюстрированы на рис. 8.

Таблица 7

SDS Для роста по отношению к хронологическому возрасту к началу терапии ГР

Диагноз	Число пациентов	Медиана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3364	-2,7	-4,2	-1,8
Органическая НГР	1093	-2,2	-3,8	-0,5
Низкорослость	2438	-2,9	-4,3	-2,0
Всего...	6995	-2,7	-4,2	-1,7
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	213	-3,0	-4,7	-1,7
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	337	-2,0	-3,6	-0,2
Другие опухоли головного мозга	265	-1,7	-3,2	-0,1
Лейкоз	132	-1,8	-2,9	-0,5
Прочие приобретенные	146	-2,5	-4,0	-1,2
Всего...	1093	-2,2	-3,8	-0,5
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	935	-2,6	-3,7	-1,9
Синдром Тернера	449	-3,1	-4,4	-2,0
Синдром Рассела — Сильвера	55	-3,5	-5,1	-2,3
Прочие синдромы	213	-3,1	-4,6	-1,9
Внутриутробная задержка роста	477	-3,0	-4,5	-2,1
Прочие	409	-3,0	-4,6	-2,0
Всего...	2538	-2,9	-4,3	-2,0

Таблица 8

Скорость роста до лечения (см/год)

Диагноз	Число пациентов	Медиана	Перцентили	
			10-я	90-я
Идиопатическая НГР	3129	4,3	2,5	6,7
Органическая НГР	1024	3,6	1,4	6,6
Низкорослость	2437	4,3	2,3	6,6
Всего	6590	4,2	2,2	6,7
<i>Органическая НГР</i>				
Врожденная	194	4,5	2,3	8,3
Гипоталамо-гипофизарные опухоли	316	2,8	0,8	5,5
Другие опухоли головного мозга	254	3,6	1,8	6,0
Лейкоз	124	3,8	2,0	6,6
Прочие приобретенные	136	3,7	1,4	7,6
Всего	1024	3,6	1,4	6,6
<i>Низкорослость</i>				
Идиопатическая	895	4,5	2,0	6,4
Синдром Тернера	451	3,9	1,8	6,2
Синдром Рассела — Сильвера	52	4,9	2,6	8,3
Прочие синдромы	206	4,4	2,1	7,9
Внутриутробная задержка роста	439	4,4	2,3	6,9
Прочие	394	4,0	1,8	6,4
Всего	2437	4,3	2,3	6,6

Новая классификация KIGS по этиологии НГР — как она повлияет на демографию?

Главная наша цель — получить как можно более детальную и полную информацию о больных, включенных в это исследование. Это важно для выполнения основных задач KIGS: наблюдение за эффективностью лечения ГР различных нарушений роста и выявление всех возможных по-

Таблица 9

«Эффект» новой классификации в отношении количественного перераспределения больных из разных стран в трех главных группах

Диагноз	Сообщение KIGS	Частота, %									
		всего	Ав	Бе	Ге	Ис	Фи	Фр	Вб	Яп	Шв
Идиопатическая НГР	5	68	12	60	70	80	54	86	52	89	56
	6	69	24	60	70	76	52	86	49	90	57
	7	48	6	57	57	56	41	67	42	44	49
	8	48	22	59	50	53	41	64	40	44	54
Органическая НГР	5	17	24	32	20	3	27	9	24	10	20
	6	15	13	32	18	5	26	9	22	10	21
	7	16	21	32	20	7	11	22	9	22	
	8	16	18	32	21	7	31	10	22	9	20
Низкорослость	5	16	64	8	9	17	19	5	24	0	24
	6	17	63	8	12	19	22	5	29	0	23
	7	36	73	11	23	37	30	22	36	47	29
	8	37	59	9	29	40	28	26	38	47	26

Примечание. Объяснение обозначений см. примечание к табл. 2.

бочных эффектов, которыми может сопровождаться подобное лечение.

Следует отметить, что построение новой классификации на основании патогенетического принципа, а не степени НГР, как это было прежде, повлияло на количественное распределение больных по группам. Так, нарушения, связанные с низкорослостью, классифицируются по группам независимо от степени НГР. Например, девочка с синдромом Тернера теперь сразу попадает в группу больных с синдромом Тернера без учета наличия НГР. Эти изменения и являются причиной количественных перераспределений больных в трех главных группах KIGS (табл. 9).

Данный метод классификации будет способство-

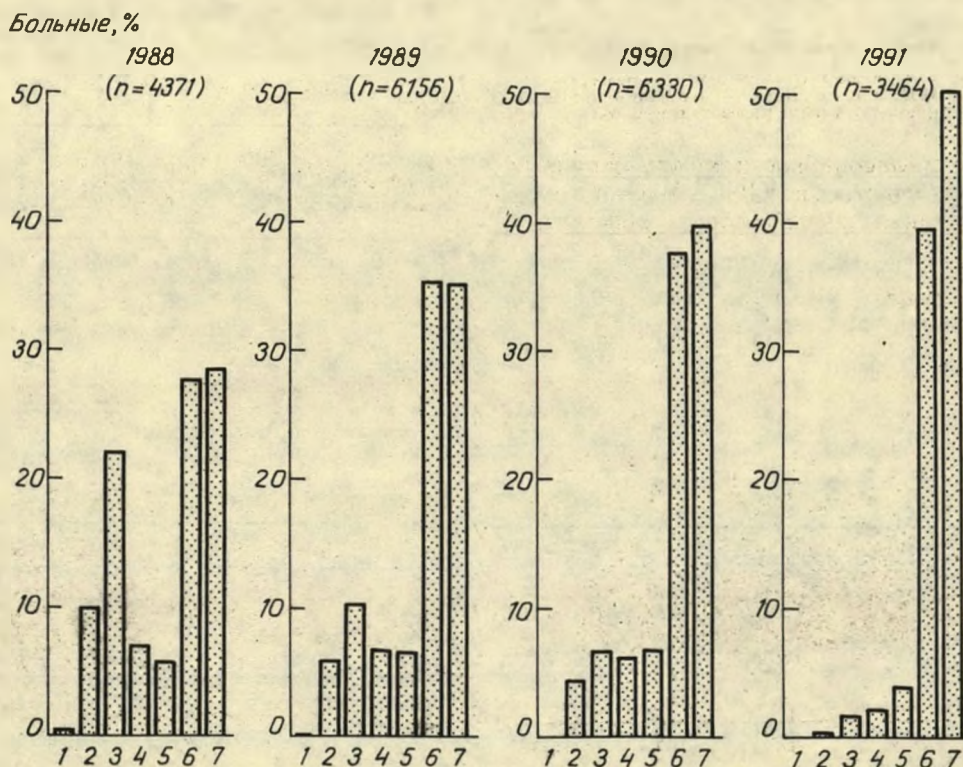


Рис. 6. Динамика кратности введения ГР в неделю за период 1988–1991 гг.

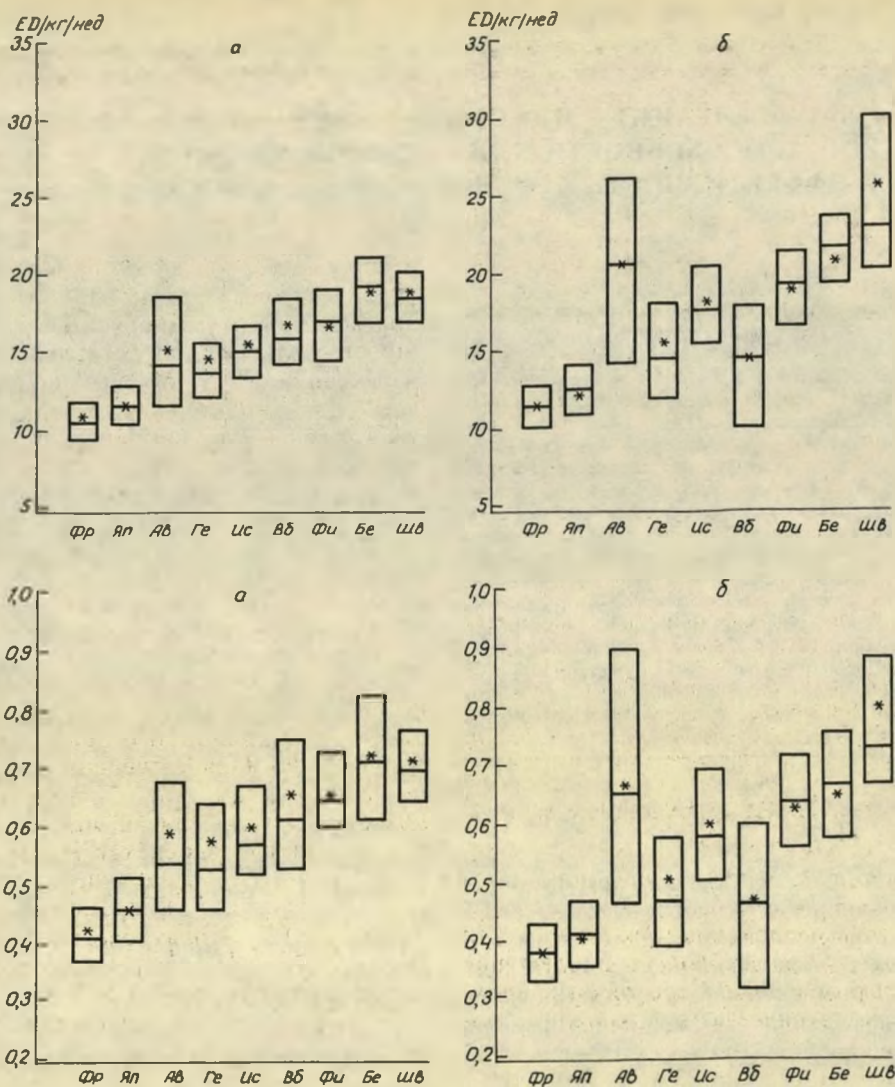


Рис. 7. Доза ГР по возрастным группам у больных с НГР в различных странах.

а — возраст 0—10 лет; б — возраст 11—20 лет. Обозначения см. примечание к табл. 2. Прямоугольники — верхняя планка — 75-я перцентиль, звездочка — среднее значение, средняя планка — 50-я перцентиль (медиана), нижняя планка — 25-я перцентиль.

вать большей согласованности между странами, принимающими участие в KIGS. Мы надеемся, что это будет также способствовать пополнению

базы данных более подробной информацией, необходимой в последующем для эффективного анализа.

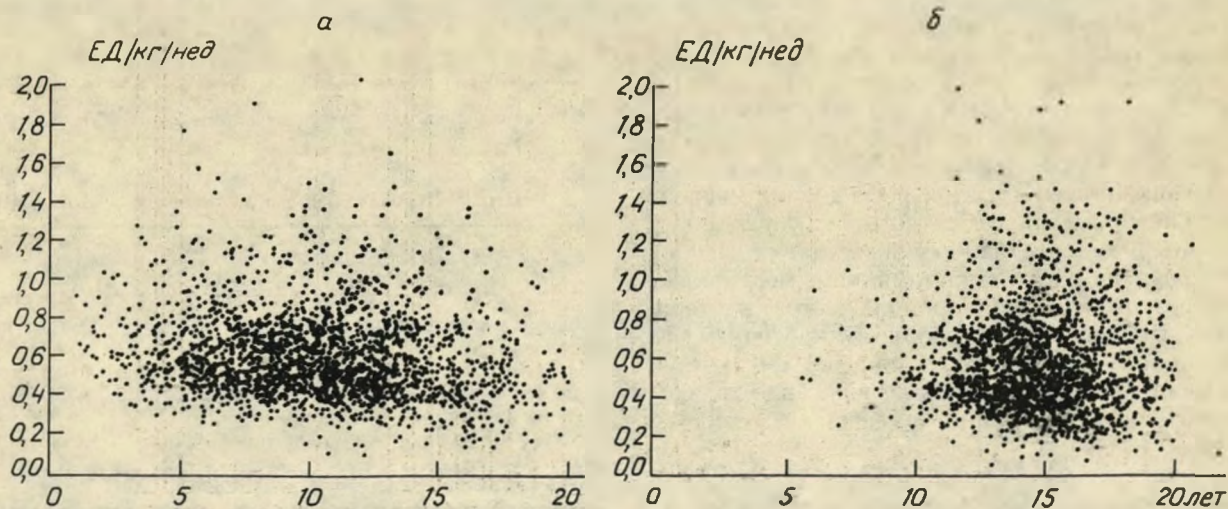


Рис. 8. Доза ГР у всех детей, включенных в базу данных KIGS ко времени настоящего сообщения.

а — все больные препубертатного возраста ($n=2822$); б — все больные пубертатного возраста ($n=2640$)

Д. А. Прайс

КЛАССИФИКАЦИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГОРМОНА РОСТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

У 3226 больных с идиопатической недостаточностью гормона роста (ГР), включенных в исследование KIGS, проводили сравнительный анализ эпидемиологических факторов и эффективности лечения рекомбинантным ГР в зависимости от наличия или отсутствия родовой травмы. Относительная частота ягодичного предлежания, инструментальных пособий в родах, сниженной балльной оценки по шкале Апгар, неонатальной гипогликемии и встречаемости микрофаллосов была выше в группе с родовой травмой, что проявилось в дальнейшем более тяжелым гипопитуитаризмом и более ранними проявлениями заболевания. Обе группы имели почти однотипную реакцию на терапию ГР. Аналогичное исследование было проведено в группе детей с недостаточностью ГР в сочетании с синдромом пустого турецкого седла, септооптической дисплазией, расщелиной неба, нейросекреторной дисфункцией и секрецией биологически неактивного ГР. Сравнительный анализ проводили с группой детей с идиопатической недостаточностью ГР. Несмотря на различия клинической картины между группами, эффективность лечения ГР была одинаковой. Исследование подтверждает концепцию многофакторной этиологии идиопатической недостаточности ГР. Сравнение с другими группами врожденной недостаточности ГР указывает на то, что осложнения в перинатальном периоде могут возникать вторично по отношению к гипопитуитаризму.

Классификация недостаточности гормона роста (НГР), в особенности идиопатической НГР (ИНГР), в некотором смысле условна. Хотя вторичная НГР может быть легко разделена на подгруппы, и могут отмечаться четкие различия в эпидемиологии и эффективности лечения гормоном роста (ГР), неясно, существуют ли различия между подгруппами ИНГР, например, между ИНГР в сочетании с частичным пустым турецким седлом и НГР в сочетании с расщелиной неба или синдромом пустого турецкого седла. Таким образом, изучение связей и различий между группами больных с НГР в зависимости от клинических особенностей у пациентов и их реакции на лечение ГР имеет большое значение.

В частности, мы проводили сравнение между группами пациентов с ИНГР в зависимости от наличия родовой травмы, а также между группой больных ИНГР и больными с септооптической дисплазией, синдромом пустого турецкого седла, НГР в сочетании с расщелиной неба, нейросекреторной дисфункцией и секрецией биологически неактивного ГР. Все диагнозы были поставлены по классификации KIGS. При исследовании использовали непараметрические тесты, результаты представлены в виде медианных показателей и 10-й и 90-й центилей. Статистическая значимость оценена по результатам двусторонних тестов: критерию знаков Вилкоксона или парному критерию Вилкоксона и точному методу Фишера. Отсутствующие значения принимались во внимание только в связи с соответствующим уменьшением размера группы.

Идиопатическая недостаточность гормона роста

К 6 марта 1992 г. в базу данных KIGS было включено 3226 больных с ИНГР (за исключением

нейросекреторной дисфункции). Отношение мальчиков к девочкам было 2,29. Основные параметры при рождении суммированы в табл. 1 и 2, данные о росте родителей представлены в табл. 3, о росте и секреции ГР у больных до начала лечения — в табл. 4, характеристика терапии и ее результаты в течение 1-го года лечения — в табл. 5. Из-за отсутствия данных общее количество пациентов отличается от значений, приведенных в табл. 1 и 3—5. Например, данные о костном возрасте в начале лечения ГР имеются примерно у $1/3$ пациентов.

Масса и рост детей при рождении были значительно ниже нормы в популяции ($p=0,000$) и доля детей, родившихся в ягодичном предлежании (7,9%), была выше, чем в популяции в целом. Различные акушерские показания к пособиям в родах (кесарево сечение, другие инструментальные вмешательства) затрудняют анализ частоты этих данных. Рост родителей и ожидаемый рост детей были снижены ($p=0,000$), как уже описано в предыдущих исследованиях. Средняя длительность лечения ГР равнялась 3,6 года с колебаниями от 1,6 до 7,9 года (10-я и 90-я центили). SDS (коэффициент стандартного отклонения) для скорости роста в течение первых 5 лет лечения ГР показан на рис. 1.

Осложнения перинатального периода при ИНГР

Сравнивали две группы детей с ИНГР: имеющие родовую травму (относящиеся к категории

Таблица 1
ИНГР. Данные при рождении у 3226 пациентов

Показатель	Число больных	Медиана	Центили	
			10-я	90-я
Масса, г	3079	3126*	2450	3800
Рост, см	2112	49,0*	45,7	52,0
Гестационный возраст, нед	2993	40	37	41

* Значительно отличаются от нормы ($p=0,000$).

Таблица 2
ИНГР. Перинатальные осложнения у 3226 пациентов

Осложнение	Число больных	Частота перинатальных осложнений, %
Ягодичное предлежание	3074	7,9
Кесарево сечение	3074	9,0
Вакуум-экстракция	2114	2,4
Наложение щипцов	2114	2,5
Низкая оценка (0—7 баллов) по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	3226	2,0
Гипогликемия	3144	4,0
Микрофаллос	2190*	3,3

* Общее число мальчиков 2276. Однако доля больных с микрофаллосом определялась для 2190 мальчиков, данные о которых были получены.

Таблица 3

ИНГР. Рост родителей и SDS для ожидаемого роста детей у 3226 больных

Показатель	Число больных	Среднее	Центили	
			10-я	90-я
Рост отца, SDS (а)	3060	-0,71*	-2,21	0,80
Рост матери, SDS (б)	3089	-0,90*	-2,37	0,68
Ожидаемый рост ребенка, SDS	3048	-0,85*	-1,98	0,51
а/б	3048	0,07	-1,41	1,70

* Значительно отличаются от нормы ($p=0,000$).

1.1.2 по классификации KIGS) и не имеющие родовой травмы (категория 1.1.1.). Результаты суммированы в табл. 6—10 и рис. 2, 3.

Частота ягодичного предлежания, наложения щипцов и вакуум-экстракции, а также низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни была значительно выше в группе больных с родовой травмой. Частота кесарева сечения не отличалась в двух группах. Процент детей с гипогликемией и микрофаллосом был значительно выше в группе больных с родовой травмой.

Несмотря на то что ожидаемый рост больных был ниже в группе детей без родовой травмы, разница между ростом отца и матери была выше в группе больных с родовой травмой. Связь между разницей роста родителей (с превалированием отцовского роста) и родовой травмой уже отмечалась ранее при анализе настоящей базы данных.

Отношение мальчики/девочки было 2,17 в группе больных без родовой травмы и 3,09 в группе больных с родовой травмой. Изолированная НГР встречалась значительно чаще в группе больных без родовой травмы, отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма равно соответственно 8,9 и 2,3.

В группе больных с родовой травмой лечение было начато относительно более высокой дозой и в более раннем возрасте, поэтому неудивительно, что дети в данной группе в течение 1-го года лечения росли лучше. Тем не менее, если мы проанализируем все параметры, влияющие на скорость роста в течение 1-го года лечения, т. е. SDS для роста, SDS для ожидаемого роста, возраст, доза ГР и частота инъекций, то получится, что ответ на терапию ГР в обеих группах был практически одинаковым (см. рис. 2). SDS для скорости роста в течение первых 5 лет лечения ГР показаны на рис. 3, где видны более высокие значения в течение 1-го года лечения в группе больных с родовой травмой (см. табл. 10).

Так как термин «родовая травма» может пониматься по-разному, все больные с ИНГР были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия одного из следующих осложнений: инструментального вмешательства (наложение щипцов или вакуум-экстракция), кесарева сечения, ягодичного предлежания или низкой оценки (0—7 баллов) по шкале Апгар на 5-й минуте жизни. 708 больных имели не менее одного из указанных выше осложнений и у 2392 больных не отмечалось этих осложнений.

Таблица 4

ИНГР. Уровень ГР в момент установления диагноза и основные показатели роста в начале лечения ГР у 3226 больных

Показатель	Число больных	Среднее	Центили	
			10-я	90-я
Максимальный уровень ГР при постановке проб, мМЕ/л	3160	11,6	2,8	18,6
Максимальный уровень ГР на ГР РФ, мМЕ/л	461	24,0	4,6	76,0
Возраст в начале лечения, годы	3226	10,0	4,3	14,3
Костный возраст в начале лечения, годы	1061	7,8	2,5	12,5
Рост, SDS _{CA}	3210	-2,7	-4,2	-1,8
Скорость роста, SDS	2945	-1,8	-4,1	0,8
Отношение массы к росту, %	3104	99,5	86,5	121,8

Примечание. Здесь и в табл. 9: ГР РФ — рилизинг-фактор ГР, CA — хронологический возраст.

Сравнение других подгрупп с ИНГР

Характеристика больных в подгруппах с различными диагнозами в зависимости от даты рождения, роста родителей, различных показателей роста, уровня ГР до лечения и эффективности лечения ГР в течение 1-го года и в дальнейшем суммирована в табл. 11—17 и на рис. 4, 5.

Синдром пустого турецкого седла (СПТС)

Масса, рост и гестационный возраст при рождении у детей с СПТС и ИНГР были одинаковыми. И в той и в другой группе преобладали мальчики. Частота ягодичного предлежания и инструментальных вмешательств была промежуточной между значениями больных с ИНГР с родовой травмой и без нее. Соответственно встречаемость (6,3 %) низкой оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни превышала таковую у больных с ИНГР без родовой травмы, но была ниже, чем у больных с ИНГР с родовой травмой (11,7 %). Частота гипогликемий и встречаемости

Таблица 5

ИНГР. Доза ГР, частота инъекций и результат 1-го года лечения у 3226 больных

Показатель	Число больных	Среднее	Центили	
			10-я	90-я
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	2279	0,50	0,31	0,76
Частота инъекций в неделю	2314	6	2	7
Скорость роста за 1 год, SDS	2280	2,16	-0,79	6,75
Изменение роста, SDS	2267	0,44	0,03	1,23

Таблица 6

Родовая травма и ИНГР. Основные показатели при рождении у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	n	медиана	n
Масса тела, г	3080	181	3120*	2330
Длина тела, см	49	128	49	1692
Гестационный возраст, нед	40	172	40	2263

* Статистически значимо ($p=0,039$).

Таблица 7

Перинатальная травма и ИНГР. Осложнения перинатального периода у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Осложнение	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	п	%	п	%
Ягодичное предлежание	181	38,6	2326	5,7*
Кесарево сечение	18	9,8	2326	9,0
Вакуум-экстракция	164	17,4	1497	1,4*
Наложение шипцов	164	17,9	1497	0,8*
Низкая оценка (0—7 баллов) по шкале Апгар на 5-й минуте жизни	184	14,7	2395	1,5*
Гипогликемия	176	6,0	2324	3,7
Микрофаллос	133**	7,2	1595**	3,7

* Статистически значимо ($p < 0,001$).

** Число мальчиков с родовой травмой и без таковой было равно соответственно 139 и 1639; процент больных с микрофаллосом вычислен соответственно для 133 и 1595 мальчиков, по которым имелись данные.

микрофаллоса была высокой (16,7 и 8,3 % соответственно) и отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма было низким (0,9 %).

Рост матерей у детей с СПТС был не настолько низок, как при ИНГР, и если в последнем случае рост отца, как правило, был выше роста матери, при СПТС отношение было обратным (так же как и при септооптической дисплазии).

Максимальный выброс ГР после провокационных проб и введения рилизинг-фактора ГР у детей с СПТС был ниже, чем у больных с ИНГР, не отличаясь, однако, от такового в группе с септооптической дисплазией. Как при любом состоянии, проявляющемся более выраженной, чем при ИНГР, недостаточностью ГР, срок постановки диагноза и начало лечения были более ранними. В данной группе мы наблюдали очень хорошие результаты при назначении ГР как в течение 1-го года, так и в дальнейшем.

Септооптическая дисплазия (СОД)

При рождении дети с СОД имели большую массу и длину тела, чем новорожденные с ИНГР и СПТС. Число мальчиков и девочек было одинаковым. Ягодичное предлежание встречалось реже, чем при ИНГР, однако 18 % детей перенесли инструментальное вмешательство в родах (наложение шипцов или вакуум-экстракцию), что значительно превышает подобный показатель при ИНГР. Новорожденных с гипопитуитаризмом было в 2 раза больше, чем детей с изолированной НГР. Процент гипогликемий и наличия микропениса также был высоким. Ожидаемый рост детей был незначительно ниже нормы, причем рост отца был чаще более низким, чем рост матери (как и при СПТС). Уровень ГР соответствовал более тяжелой степени гипопитуитаризма, и лечение было начато в раннем возрасте. Эффект лечения был очень хорошим, однако если сравнивать больных, сопоставимых по возрасту, ожи-

даемому росту и дозе получаемого гормона, то он был таким же, как и при лечении детей с ИНГР и СПТС.

Недостаточность ГР в сочетании с расщелиной неба

Несмотря на то что результаты обследования данной группы из-за ее малочисленности (20 больных) следует трактовать с осторожностью, нами было обнаружено несколько интересных закономерностей. В этой группе дети имели более низкие массу и длину тела при рождении, чем дети с ИНГР. Отмечалась также более высокая частота ягодичного предлежания и инструментального вмешательства в родах. Постнатальная гипогликемия была диагностирована у 4 из 20 детей, 4 из 13 мальчиков имели микрофаллос, и, наконец, наблюдалась более высокая частота гипопитуитаризма (все 3 наблюдения в группе достоверно отличались от случаев ИНГР). SDS для ожидаемого роста детей был снижен до $-0,53$, но не настолько, как у детей с ИНГР. Несмотря на это, среди детей, у которых низкорослость была диагностирована в раннем возрасте, эта группа имела один из наиболее низких показателей роста (медиана для SDS по росту $-3,89$).

Несмотря на то что лечение было начато в раннем возрасте, медиана для скорости роста (SDS) на 1-м году терапии в этой группе была наиболее низкой среди всех других групп. Только 6 детей могли быть включены в статистическую обработку (кратный регрессионный анализ), предсказывающую эффект лечения в течение 1-го года, при этом у 5 стандартизованная разность была меньше средней (см. рис. 4).

Таблица 8

Родовая травма и ИНГР. Рост родителей и ожидаемый рост детей у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	*	медиана	п
Рост отца, SDS (а)	$-0,61$	178	$-0,83^*$	2302
Рост матери, SDS (б)	$-0,70$	179	$-1,03^*$	2321
Ожидаемый рост ребенка, SDS	$-0,56$	178	$-0,83^*$	2293
а/б	0,33	178	$-0,07$	2293

* Статистически значимо ($p < 0,005$).

Таблица 9

Родовая травма и ИНГР. Уровень ГР и показатели роста до начала лечения ГР у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	п	медиана	п
Максимальный выброс ГР на пробах, мЕД/л	8,6	178	12,2*	2358
Максимальный выброс ГР после ГР РФ, мЕД/л	19,7	36	27,3	317
Возраст в начале лечения, г	8,5	184	10,3*	2395
Рост, SDS _{CA}	$-2,9$	182	$-2,6^*$	2385
Скорость роста, SDS	$-1,9$	170	$-1,8$	2197
Отношение массы к росту, %	98,7	180	99,7	2341

* Статистически значимо ($p < 0,005$).

Таблица 10

Родовая травма и ИНГР. Доза ГР, частота введения и результат лечения на 1-м году терапии у 184 больных с родовой травмой и 2395 больных без родовой травмы

Показатель	Больные с родовой травмой		Больные без родовой травмы	
	медиана	л	медиана	л
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	0,54	135	0,48**	1709
Частота инъекций в неделю	6	138	6	1714
Скорость роста на 1-м году, SDS	3,1	134	2,0*	1689
Изменение роста, SDS	0,68	137	0,41	1672

* Статистически значимо ($p=0,000$).

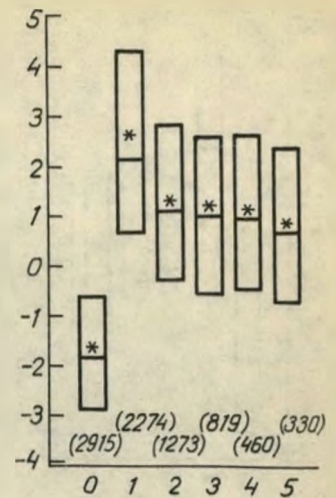
** Статистически значимо ($p=0,012$).

Нейросекреторная дисфункция (НД)

НД была диагностирована у 78 детей, при этом имело место небольшое преобладание мальчиков (мальчики/девочки — 1,4). Частота ежегодного предлежания в этой группе была самой низкой среди всех групп, и другие осложнения в родах встречались также нечасто. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не была снижена и встречаемость гипогликемий была также невысокой (1,3 %) по сравнению с группой ИНГР (4 %). В целом дети с НД имели меньшие массу и длину тела при рождении, чем дети с ИНГР. Ожидаемый рост детей и рост родителей были, как минимум, на 1 стандартное отклонение ниже нормы, поэтому генетическая или семейная причины низкорослости в этой группе были наиболее вероятны. По сравнению с группой ИНГР лечение было начато в более поздние сроки (медиана для возраста — 11,5 года; 10-я и 90-я перцентили — 6,5 и 14,7 года), однако начальный рост (SDS для роста от -3,9 до -1,9) и скорость роста (от 2,9 до 6,3 см/год) были приблизительно такими же. Эффект от лечения ГР, представленный в виде SDS для скорости роста за 1-й год терапии в сопоставлении с ожидаемой скоростью роста, а также в виде SDS для скорости роста на 2-м году лечения, не отличался от такового в группе ИНГР. Мы не располагали достаточным числом наблюдений для проведения сравнительного анализа скорости роста в последующие годы лечения (см. рис. 5).

Рис. 1. ИНГР: скорость роста (SDS) в течение первых 5 лет лечения ГР.

Здесь и на рис. 3 и 5: в скобках — число больных. По оси ординат — скорость роста, SDS; по оси абсцисс — годы.



Синдромы, связанные с секрецией биологически неактивного ГР

Несмотря на такой большой объем данных, только у 12 детей, включенных в базу данных KIGS, было заподозрено наличие биологически неактивного ГР. Группа отличалась более ранними сроками гестации и низким ростом родителей. Родовая травма и низкая оценка по шкале Апгар встречались довольно редко. Лечение ГР было начато относительно поздно (в среднем в 12 лет, 10-я и 90-я перцентили — 5,5 и 16,3 года). Доза ГР и частота инъекций были наиболее высокими. Наблюдения, касающиеся эффекта лечения, были получены только у 4 больных, которые имели хороший результат в течение 1-го года терапии.

Обсуждение

R. J. Rona и J. M. Tanner [1] предполагали, что этиология ИНГР имеет мультифакторный характер. Настоящее исследование также подтверждает эту гипотезу. Так, у 2395 детей с ИНГР родовая травма не была доказана и 184 ребенка имели перинатальные осложнения, рассматриваемые врачами как родовая травма. Оценить роль перинатальных осложнений в этиологии и патогенезе ИНГР чрезвычайно сложно. С одной стороны, не совсем ясно, что включает в себя сам термин «перинатальные осложнения», и в то же

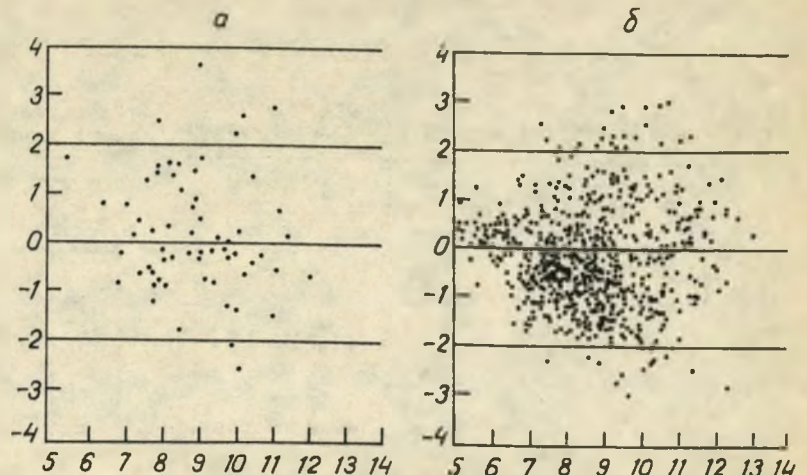


Рис. 2. Родовая травма и ИНГР. Соотношение достигнутой скорости роста к расчетной в зависимости от их стандартизированной разности (по методу Стьюдента) в течение 1-го года лечения ГР у больных с родовой травмой ($n=66$, а) и без родовой травмы ($n=704$; б).

Здесь и на рис. 4: по оси ординат — стандартизованная разность, по оси абсцисс — расчетная скорость роста, см/год

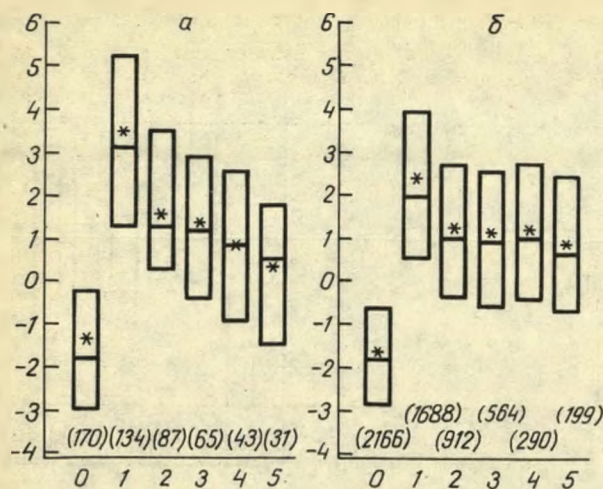


Рис. 3. Родовая травма и ИНГР. Скорость роста (SDS) в течение первых 5 лет лечения ГР у больных с родовой травмой (а) и без родовой травмы (б).

время невозможно доказать, являются ли настоящие осложнения причиной ИНГР или ее эпифеноменом.

В качестве примера можно рассмотреть кесарево сечение. В разных центрах и в разные периоды времени кесарево сечение применялось неодинаково часто. Одним из показаний для кесарева сечения может быть предотвращение тяжелых перинатальных осложнений, с другой стороны, операция может быть назначена также при выявлении дистресс-синдрома и острой гипоксии плода. При проведении настоящего анализа у детей с родовой травмой не отмечалось увеличения числа кесаревых сечений, между тем количество вакуум-экстракций, наложения щипцов и ягодичных предлежаний было значительно выше. Сопоставление данных по группе больных с ИНГР и сведений текущего государственного регистра в Швеции показало, что у детей с ИНГР в анамнезе более часто отмечались ягодичное предлежание (7,1 % против 2,8 %) и кесарево сечение (16,6 % против 10,4 %). По результатам того же исследования, низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни (<7 баллов) определялась у 5,2 % больных с ИНГР и лишь у 1,2 % детей в общей популяции.

Нельзя считать доказанным, что плод, имеющий изменения гипоталамо-гипофизарной системы,

подвержен более высокому риску развития перинатальных осложнений. Последние могут считаться эпифеноменом или даже рассматриваться как фактор, предрасполагающий к повреждению целостности гипоталамо-гипофизарных связей. Более высокая встречаемость микрофаллоса у новорожденных с родовой травмой и более частое использование инструментальных вмешательств у детей с СОД подтверждают это предположение.

Несмотря на то что у обоих родителей, по нашим данным, имелась тенденция к низкорослости, рост матери обычно был ниже. Ранее мы показали, что чем больше разница между ростом отца и матери, тем чаще встречаются перинатальные осложнения [3]. Взаимосвязь с данным показателем была более выраженной, чем при сопоставлении только с одним ростом матери. Возможно, различие роста родителей определяет несоответствие размеров матери и плода, что определяет более высокий риск в родах для плода.

Можно предположить, что дети, пострадавшие от родовой травмы, имеют более тяжелую форму гипопитуитаризма. Об этом свидетельствует более высокая частота недостаточности других тропных гормонов, а также тот факт, что лечение ГР этим больным назначается в более раннем возрасте.

Наиболее рано лечение ГР было начато у детей с СПТС, которые по определенным параметрам имели сходство с группой детей с ИНГР в сочетании с родовой травмой (в обеих группах отмечалось преобладание мальчиков, а также частая встречаемость инструментальных вмешательств, ягодичных предлежаний и низкой оценки по шкале Апгар). Соотношение больных с ги-

Таблица 12
Сравнительный анализ подгрупп. Патология в родах

Группа	Ягодичное предлежание	Кесарево сечение	Наложение щипцов	Вакуум-экстракция
ИНГР	7,9	9,0	2,5	2,4
СПТС	14,6	10,4	4,2	2,1
СОД	4,0	8,0	10,0*	8,0
РН	15,0	10,0	5,0	5,0
НД	1,3	6,4	2,6	2,6
БНГР	0	0	0	8,3

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,02$).

Таблица 11

Сравнительный анализ групп: данные при рождении и соотношение мальчиков (М) и девочек (Д) (медианные значения)

Группа	Число больных	Масса, г	Длина тела, см	Гестационный возраст, нед	М/Д
ИНГР	3226	3126	49,0	40	2,3
СПТС	48	3185	49,0	40	3,0
СОД	50	3350*	50,0*	40	1,1*
РН	20	2975	48,0	40	1,9
НД	78	3010	48,3*	40	1,4
БНГР	12	2820	49,0	39	1,4

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные отличия от группы ИНГР ($p < 0,01$). Здесь и в табл. 12—17: РН — недостаточность ГР в сочетании с расщелиной неба, БНГР — биологически неактивный ГР.

Таблица 13

Сравнительный анализ групп. Патология периода новорожденности и отношение частоты изолированной НГР к частоте гипопитуитаризма

Группа	Изолированная НГР/гипопитуитаризм	Микрофаллос	Гипогликемия	Низкая оценка по шкале Апгар
ИНГР	6,6	3,3	4,0	2,0
СПТС	0,9*	8,3	16,7	6,3
СОД	0,5*	26,9*	40,0	4,0
РН	1,9*	30,8*	20,0*	—
НД	35,0*	0	1,3	—
БНГР	**	0	—	8,3

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,01$).

** Случаев гипопитуитаризма не было.

Таблица 14

Сравнительный анализ групп. SDS для ожидаемого роста детей и роста родителей (медианные значения)

Группа	Рост отца, SDS	Рост матери, SDS	Ожидаемый рост, SDS	Рост отца, SDS/рост матери, SDS
ИНГР	-0,71	-0,9	-0,85	0,07
СПТС	-0,63	-0,37*	-0,47**	-0,29
СОД	-0,33	-0,12*	-0,11*	-0,31
РН	-0,69	-0,18	-0,53	0,01
НД	-1,01	-1,30	-1,10	-0,11
БНГР	-0,76	-0,67**	-0,62	0,08

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,002$).** Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,02$).

погликемией, микрофаллосом и гипопитуитаризмом было тоже высоким. Между тем необходимо уточнить критерии для установления диагноза «пустое турецкое седло» в этой группе. Высказывается предположение, что у взрослых пустое и увеличенное турецкое седло является результатом спонтанного некроза ранее существовавшей аденомы гипофиза [4, 5]. Другими причинами, которые могут быть также применимы и для больных детей, могут быть врожденная недостаточность диафрагмы седла и повышенное внутричерепное давление. Что касается пустого турецкого седла с нормальными или даже уменьшенными размерами, то оно является более характерной находкой у детей с ИНГР [6, 7] и связывается с перенесенной родовой травмой [6]. Есть мнение также о том, что у детей с ИНГР эта распространенная находка при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии является ничем иным, как первичным пустым турецким седлом [8—11]. По-видимому, целесообразнее иметь более документированные результаты КТ- и МРТ-исследований, которые должны включать данные о размерах турецкого седла, степени его заполненности, структуре гипофиза и целостности его ножки [6, 11—15], а не использовать термин, который может быть неправильно понят. Наша база данных, таким образом, может включать случаи первичного пустого турецкого седла, которые невозможно дифференцировать от случаев ИНГР в сочетании с аналогичными данными КТ и МРТ.

СОД (синдром ДеМорсьера) [16—18] в этом исследовании представлена небольшим числом случаев. Только 50 детей были включены в базу данных. Как это характерно для состояния, которое может сочетаться с выраженными проявлениями гипопитуитаризма, нами нередко отмечалось выпадение функций нескольких гипофизарных гормонов, а также частая встречаемость случаев неонатальной гипогликемии и микрофаллоса. Примечательно, что при данном состоянии, характеризующемся ранними эмбриональными нарушениями, частота использования инструментальных пособий в родах была довольно высока. Это может свидетельствовать о том, что движения плода с гипопитуитаризмом во время родов недостаточно активны. При сравнении с другими группами эти новорожденные были самыми крупными при рождении, и рост их родителей практически не отличался от норм.

Таблица 15

Сравнительный анализ групп. Максимальный выброс ГР при стандартных пробах и после введения рилизинг-фактора ГР (медианные значения)

Группа	Максимальный выброс ГР	
	при стандартных пробах, мЕД/л	после введения рилизинг-фактора ГР
ИНГР	11,6	24,0
СПТС	5,0*	11,0**
СОД	4,3*	14,7
РН	10,5	19,8
НД	30,0*	60,0*
БНГР	33,0*	38,2

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,001$).** Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,010$).

Напротив, дети с НГР в сочетании с расщелиной неба [19, 20] имели самый низкий рост при рождении, но частота использования у них инструментальных вмешательств, а также встречаемость неонатальной гипогликемии и микрофаллоса были тоже высокими. Несмотря на то что лечение ГР было начато в раннем возрасте, дефицит роста оставался значительным. Это указывает на то, что в данном случае результаты лечения ГР не достигли желаемого эффекта по сравнению с другими группами. Возможно, что какие-то другие, не связанные с гипопитуитаризмом, проблемы препятствуют нормальному росту в этой группе. Кормление этих детей представляет определенные сложности, что может привести к нарушению питания и гипотрофии. Кроме того,

Таблица 16

Сравнительный анализ групп (показатели роста и возраст в начале лечения ГР, медианные показатели)

Группа	Возраст	Рост, SDS	Скорость роста, SDS	Масса/рост, %
ИНГР	10,0	-2,7	-1,8	99,5
СПТС	8,5	-3,1	-2,0	104,6
СОД	5,5*	-2,8	-2,1	97,8
РН	5,9*	-3,9*	-2,3	97,2
НД	11,5*	-2,8	-1,7	102,9
БНГР	12,0	-2,7	-1,5	96,4

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,005$).

Таблица 17

Сравнительный анализ групп. Лечение ГР в течение 1-го года: доза, частота инъекций и ростовой эффект (медианные значения)

Группа	Доза ГР, ЕД/кг в неделю	Частота инъекций в неделю	Скорость за 1-й год, SDS	Прибавка в росте, SDS
ИНГР	0,50	6	2,2	0,44
СПТС	0,55	6	2,5	0,67
СОД	0,60	5	2,7	0,76*
РН	0,58	5	1,6	0,55
НД	0,52	6	2,1	0,33*
БНГР	0,70	7	4,1	0,53

* Достоверно отличается от группы ИНГР ($p < 0,01$).

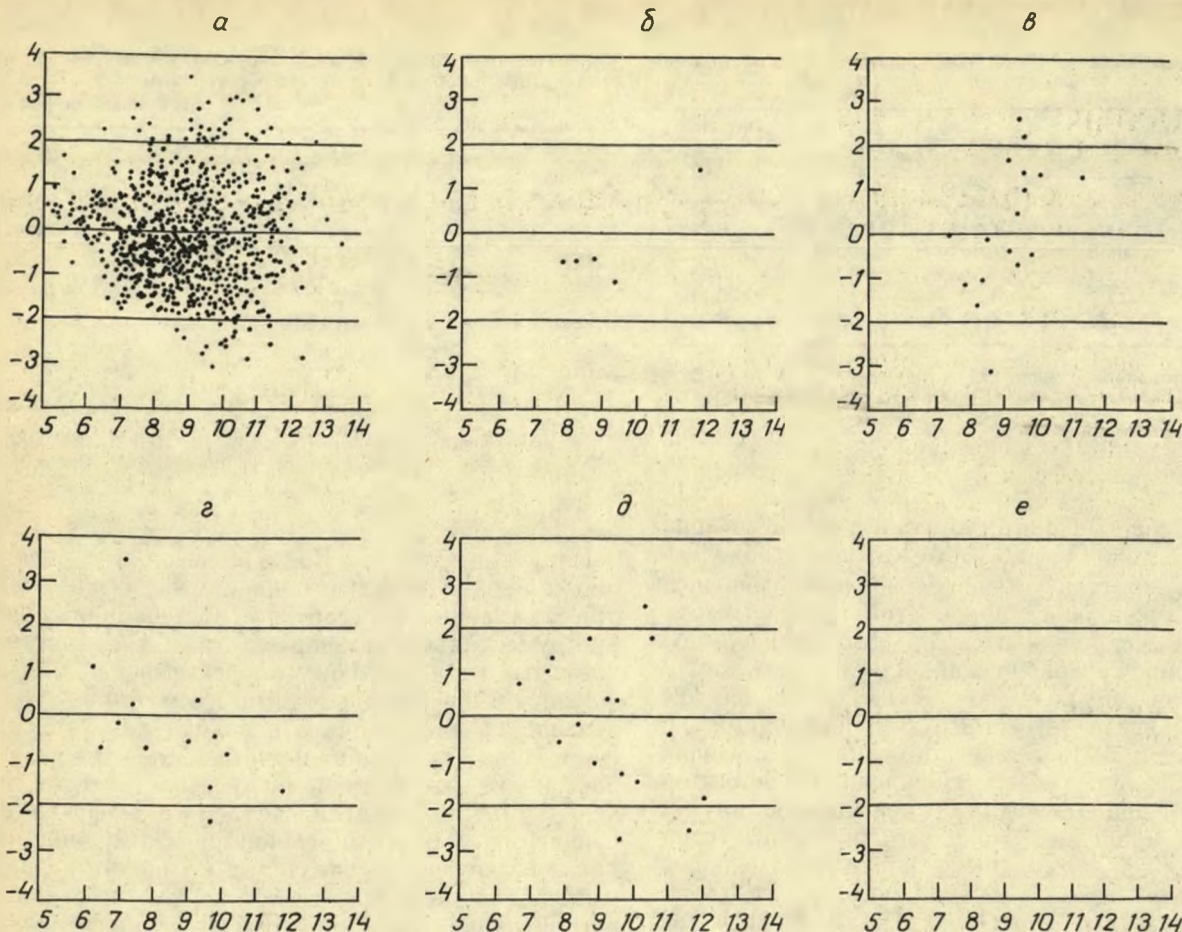


Рис. 4. Сравнительный анализ групп. Соотношение фактической скорости роста к расчетной (стандартизованная разность) в течение 1-го года лечения.

а — ИНГР ($n=957$), б — расщелина неба ($n=6$), в — синдром пустого турецкого седла ($n=19$), г — нейросекреторная дисфункция ($n=15$), д — септооптическая дисплазия ($n=17$), е — биологически неактивный ГР ($n=1$).

может возникнуть необходимость в хирургических вмешательствах.

НД была диагностирована у 78 детей [21, 22]. Несмотря на гетерогенность, эта группа детей имеет определенные отличия от группы детей с ИНГР. В этой группе, немногочисленной по количеству наблюдений, мы не отметили явного повышения частоты перинатальных осложнений, хотя масса и длина тела при рождении были ниже, чем у детей с ИНГР. Клинически НД, по-видимому, представляет наибольшие трудности в диагностике. SDS для ожидаемого роста в этой группе был равен лишь $-1,1$, а средний возраст начала лечения — 11,5 года. Последнее указывает на то, что многие больные уже вступили в период препубертатного замедления роста, во время которого обычно выявляется семейная низкорослость в сочетании с задержкой роста. В. В. Вегси [23] предложил следующие критерии для диагноза НД: рост ≤ 1 -й перцентили, скорость роста ≤ 4 см/год, задержка костного возраста > 2 лет, нормальные результаты проб со стимуляцией ГР и нарушение суточного ритма ГР. В целом, эта группа в начале лечения препаратами ГР не отличалась по росту и скорости

роста от детей с ИНГР, однако некоторые дети не имели характерных для ИНГР ростовых параметров. Несмотря на это, эффект лечения ГР в течение 2 лет в группе с НД не отличался от такового у детей с ИНГР.

Другая интересная группа — дети с секрецией биологически неактивного ГР. Эта группа имеет много общего с группой детей с НД. Если учитывать число публикаций, посвященных этой проблеме [24—31], можно было бы ожидать, что эта группа будет более многочисленной, однако нами было выявлено лишь 12 больных. Критерии диагноза, представленные в литературе, включают нормальный уровень ГР в крови (оцененный по РИА), низкое соотношение активности ГР, определенной радиорецепторным методом, к активности по данным РИА, а также низкий уровень инсулиноподобного фактора роста I, восстанавливаемый на фоне введения экзогенного ГР. Анализ результатов радиорецепторного анализа не входил в задачу настоящего исследования и, таким образом, не может быть здесь представлен. Для этой небольшой группы были характерны тенденция к родам на более ранних сроках гестации, наличие низкорослости у родителей,

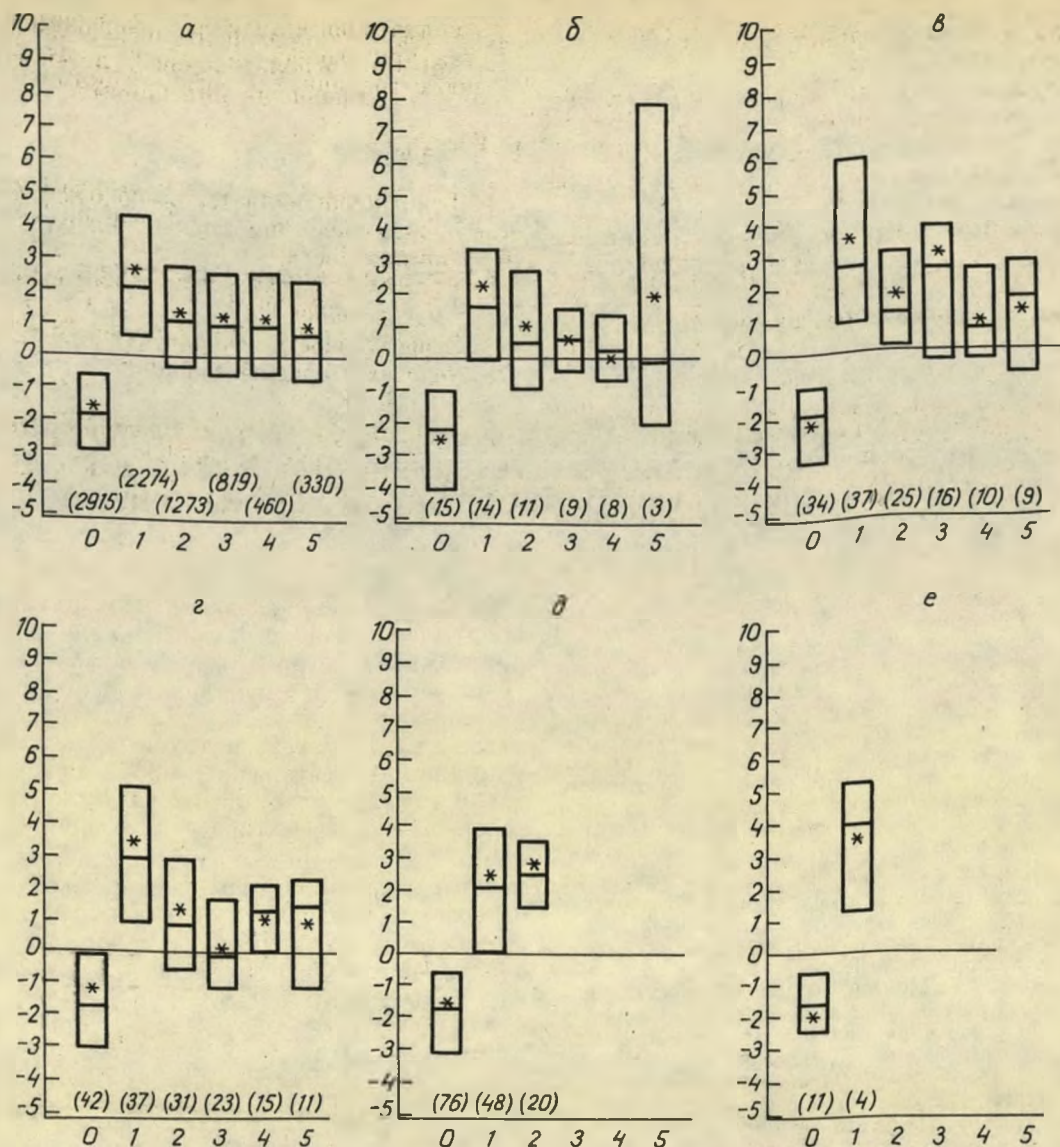


Рис. 5. SDS для скорости роста в течение первых 5 лет лечения ГР в разных группах.

а — ИНГР, б — расщелина неба, в — синдром пустого турецкого седла, г — септооптическая дисплазия, д — нейро-секреторная дисфункция, е — биологически неактивный ГР.

а также поздние сроки диагностики и начала лечения ГР. Результаты после 1-го года лечения ГР в этой группе комментировать пока рано.

ЛИТЕРАТУРА

- Rona R. J., Tanner J. M. // Arch. Dis. Child.— 1977.— Vol. 52.— P. 197—208.
- Albertsson-Wikland K., Niklasson A., Karlberg P. // Acta paediat. scand.— 1990.— Suppl. 370.— P. 115—120.
- International Board, Kabi International Growth Study > Parental heights of children with idiopathic growth hormone deficiency: analysis from the Kabi International Growth Study // Ibid.— 1989.— Suppl. 356.— P. 178—180.
- Bjerre P., Gyldensted C., Riishede J., Lindholm J. // Acta neurol. scand.— 1982.— Vol. 66.— P. 82—92.
- Bjerre P. // Ibid.— 1990.— Suppl. 130.— P. 1—25.
- Surtees R. A. H., Adams J., Price D. A. et al. // Horm. Res.— 1987.— Vol. 28.— P. 5—12.
- Poecco M., de-Campo C., Marinoni S. et al. // Helv. paediat. Acta.— 1989.— Vol. 43.— P. 295—301.
- Scire G., Cianfarani G. L. et al. // Europ. J. Pediat.— 1988.— Vol. 147.— P. 665—666.
- Delcros B., Campagne D., Bratos M. et al. // Ann. Pediat.— 1988.— Vol. 35.— P. 123—128.
- Stanhope R., Adlard P. // Develop. Med. Child Neurol.— 1987.— Vol. 29.— P. 397—399.
- Shuman D. I., Martinez C. R., Bercu B. B., Root A. W. // J. Pediat.— 1986.— Vol. 108.— P. 540—544.
- Pellini C., di-Natale B., De-Angelis R. et al. // Europ. J. Pediat.— 1990.— Vol. 149.— P. 536—541.
- Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // Pediat. Radiol.— 1990.— Vol. 30.— P. 229—235.
- Kikuchi K., Fujisawa I., Momoi T. et al. // J. clin. Endocr.— 1988.— Vol. 67.— P. 817—823.
- Maghnie M., Triulzi F., Larizza D. et al. // Ibid.— 1991.— Vol. 73.— P. 79—83.
- Rush J. A., Bajandas F. J. // Amer. J. Ophthal.— 1978.— Vol. 86.— P. 202—205.
- Hoyl W. F., Kaplan S. L., Grumbach M. M. et al. // Lancet.— 1970.— Vol. 1.— P. 893—894.
- Brook C. G. D., Sanders M. D., Hoare R. D. // Brit. med. J.— 1972.— Vol. 3.— P. 811—812.
- Rudman D., Davis T., Priest J. H. et al. // J. Pediat.— 1978.— Vol. 93.— P. 378—382.
- Roitman A., Laron Z. // Arch. Dis. Child.— 1978.— Vol. 53.— P. 952—955.
- Spiliotis B., August G., Hung W. et al. // J. A. M. A.— 1984.— Vol. 251.— P. 2223—2230.
- Bercu B. B., Diamond F. // Clin. Endocr. Metab.— 1986.— Vol. 15.— P. 537—590.

23. Bercu B. B. // Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz — 2-d Ed.— New York, 1990.— P. 43—60.
24. Rudman D., Kutner M. H., Blackston R. D. et al. // J. clin. Endocr.— 1979.— Vol. 49.— P. 92—99.
25. Hayek A., Peake G. T. // J. Pediat.— 1981.— Vol. 99.— P. 868—872.
26. Frazer T., Gavin J. R., Daughaday W. H. et al. // Ibid.— 1982.— Vol. 101.— P. 12—15.
27. Kowarski A. A., Schneider J., Ben-Galim E., Daughaday W. H. // J. clin. Endocr.— 1983.— Vol. 57.— P. 461—464.
28. LaFranchi S., Hanna C. E., Jaden B. // Amer. J. Dis. Child.— 1984.— Vol. 138.— P. 23—27.
29. Tokuhiko E., Dean H. J., Friesen H. G., Rudman D. // J. clin. Endocr.— 1984.— Vol. 58.— P. 549—554.
30. Igrashi N., Minami S., Kajiwara S., Sato T. // Acta paediat. jap.— 1987.— Vol. 29.— P. 269—276.
31. Bright G. M., Rogol A. D., Johanson A. J., Blissard R. M. // Pediatrics.— 1983.— Vol. 71.— P. 576—580.

УДК 616-056.232-053.2-085.357:577.175.322

М. Б. Ранке, О. Гилбод

УРОВЕНЬ ГОРМОНА РОСТА НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ПРОБ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА У ДЕТЕЙ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ГОРМОНА РОСТА И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Аннотация

Впервые предпринимается широкое изучение эффективности лечения гормоном роста (ГР) у больных с различной степенью нарушения секреции ГР. В настоящей работе обследовано 885 больных допубертатного возраста, получавших лечение в течение 1 года. Всем детям были проведены 2 стандартные пробы со стимуляцией секреции ГР. Были установлены следующие диагнозы: идиопатическая недостаточность ГР (номер по классификации 1.1) или идиопатическая низкорослость (3.1). В зависимости от максимального выброса ГР при постановке проб пациенты были разделены на группы: А — в обеих пробах <5 нг/мл, В — в одной пробе <5 нг/мл, в другой — $5-10$ нг/мл, С — в обеих пробах $5-10$ нг/мл, D — в одной пробе $5-10$ нг/мл, в другой ≥ 10 нг/мл, Е — в обеих пробах ≥ 10 нг/мл. Во всех группах оценивались антропометрические показатели, основные параметры терапии и результаты лечения ГР по сравнению с предварительно разработанной моделью (ожидаемыми результатами). По данным исследования, больные с наиболее тяжелой недостаточностью ГР (группа А) имели лучшие результаты лечения, в то время как другие группы почти не отличались друг от друга. Разделение группы А на подгруппу с изолированной недостаточностью ГР и подгруппу с дефицитом других тропных гормонов (гипопитуитаризмом) показало, что в первой подгруппе рост родителей был значительно ниже. Таким образом, несмотря на то что стандартные пробы со стимуляцией ГР могут использоваться для диагностики недостаточности ГР, результаты этих проб не всегда позволяют прогнозировать эффективность лечения ГР в течение 1 года. Следует также отметить, что низкорослость родителей, в особенности рост матери, может свидетельствовать о наличии дополнительного наследственного фактора в генезе низкорослости у этих больных.

Нарушение секреции гормона роста (ГР) ведет к замедлению роста детей, что обуславливает формирование низкорослости в зрелом возрасте. Исторически, нарушение секреции ГР определялось как отсутствие определенного уровня его повышения на фоне стимуляционных проб [1]. Этот уровень, разграничивающий нормальную и недостаточную секрецию ГР, неоднократно обсуждался на протяжении 30-летней истории применения препарата в клинической практике. Если максимальный выброс ГР был ниже 5 или 7 нг/мл — «полная» недостаточность ГР (НГР) считалась доказанной, в то время как термин «частичная» НГР использовался при выбросе от 5—7 до 10 нг/мл. Так как в настоящее время мы считаем, что к НГР относятся состояния, характеризующиеся как полным отсутствием секреции ГР (например, при делеции гена ГР), так и с сохранной, но недостаточной секрецией ГР, вся идея использования этого пограничного уровня

становится сомнительной [2—5]. Тем не менее пока еще общепринято обоснование лечения препаратами ГР по результатам проб. Так как эти тесты нередко дают ошибочные результаты (обычно ложноотрицательные), рекомендовано подтверждать НГР результатами двух проб со стимуляцией (за исключением пробы с рилизинг-фактором ГР). Несмотря на то что было общепринято связывать эффективность лечения ГР со степенью нарушения его секреции (оцененной по результатам проб), это положение никогда не было изучено на большой группе больных. Целью настоящего исследования, таким образом, является анализ данной гипотезы с использованием большой базы данных KIGS.

Больные и методы

В исследование включены 885 больных из базы данных KIGS. По классификации KIGS, больные были разделены на две группы: с идиопатической НГР (номер по классификации 1.1) и идиопатической низкорослостью (номер по классификации 3.1) [7]. Все больные в конце 1-го лечения ГР были в препубертатном возрасте, и во всех случаях мы располагали антропометрическими данными, необходимыми для прогнозирования ростового эффекта терапии [8]. У всех больных по месту жительства были проведены 2 стандартных пробы со стимуляцией ГР. При этом использовались различные виды стимуляции и методы лабораторного определения ГР. По результатам исследования максимального уровня ГР при постановке двух проб все больные были разделены на 5 групп: А — при обеих пробах <5 нг/мл, В — в одной пробе <5 нг/мл, в другой — $5-10$ нг/мл, С — при обеих пробах $5-10$ нг/мл, D — в одной пробе $5-10$ нг/мл, в другой ≥ 10 нг/мл, Е — в обеих пробах ≥ 10 нг/мл (табл. 1). По общепринятым критериям результаты обследования в группах А, В и С укладывались в диагноз НГР.

Кроме этого, больные группы А были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия сопутствующей недостаточности других тропных гормонов: 1) изолированная недо-

Таблица 1

Распределение больных препубертатного возраста на 5 групп (А—Е) в зависимости от максимального выброса ГР (в нг/мл) в двух пробах

Тест 1	Тест 2		
	ГР, нг/мл		
	<5	$5-10$	≥ 10
ГР, нг/мл			
<5	A	B	D
$5-10$	B	C	D
>10	D	D	E

Таблица 2
Характеристика больных в группах А — Е

Параметр	Группа				
	А (n=325)	В (n=203)	С (n=184)	Д (n=135)	Е (n=38)
Возраст, годы	6,4 (3,6, 10,3)	8,2 (4,1, 11,2)	8,0 (4,7, 11,0)	8,7 (5,1, 11,0)	8,2 (5,9, 10,3)
Рост, SDS	-3,2 (-4,8, -2,1)	-2,5 (-3,7, -1,8)	-2,5 (-3,4, -1,8)	-2,5 (3,2, -1,9)	-2,8 (-3,5, -1,8)
Ожидаемый рост, SDS	-0,5 (-1,8, 0,9)	-1,0 (-2,1, 0,2)	-1,1 (-2,1, 0,1)	-1,2 (-2,1, 0,1)	-1,0 (-2,3, 0,1)
Число инъекций в неделю	3 (2,7)	6 (2,7)	5 (2,7)	5 (2,7)	6 (2,6)
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	0,62 (0,4, 0,9)	0,57 (0,4, 0,8)	0,53 (0,4, 0,7)	0,55 (0,4, 0,8)	0,59 (0,4, 1,2)
Максимальный уровень, нг/мл	2,0 (0,75, 3,8)	5,0 (4,0, 6,1)	7,4 (5,9, 8,6)	9,5 (7,4, 15,4)	17,5 (11,8, 32,5)
HV, см/год	9,0 (7,1, 12,8)	7,5 (5,7, 10,6)	7,0 (5,6, 9,5)	7,2 (5,4, 9,6)	7,0 (5,8, 9,8)
HV, SDS	3,6 (0,2, 8,4)	2,2 (0,2, 5,7)	1,9 (0,1, 4,7)	2,0 (-0,1, 4,8)	1,5 (0,2, 5,6)
ΔHT SDS	0,8 (0,2, 1,5)	0,5 (0,2, 1,0)	0,4 (0, 0,9)	0,4 (0,1, 0,8)	0,4 (0,2, 0,9)
Расчетная скорость роста, см/год	9,1 (7,5, 11,1)	8,3 (6,6, 10,3)	8,0 (6,2, 9,9)	7,9 (6,6, 9,7)	8,5 (6,5, 9,6)
Стандартизованная разность	0,0 (-1,4, 1,6)	-0,3 (-1,4, 0,8)	-0,3 (-1,4, 0,6)	-0,4 (-1,4, 0,6)	-0,4 (-1,5, 0,5)
Изолированная НГР/гипопитуитаризм	232/88	184/12	173/3	103/9	19/0

Примечание. Представлены медианные значения, а также 10-я и 90-я перцентили (в скобках), за исключением показателей изолированная НГР/гипопитуитаризм, где указываются абсолютные значения. Общее количество больных с изолированной недостаточностью и гипопитуитаризмом для каждой группы несколько меньше числа больных в самой группе из-за различных диагностических критериев и/или отсутствия некоторых результатов. Здесь и в табл. 4 для максимального уровня ГР представлены средние значения выброса ГР по двум тестам.

статочность — только НГР, 2) множественная недостаточность — НГР+недостаточность хотя бы одного из других гипофизарных гормонов. Этиология сопутствующих гипофизарных нарушений не уточнялась. Для каждого больного эффективность лечения ГР рассчитывалась по скорости роста (HV) в см/год, SDS (коэффициент стандартного отклонения) для скорости роста по отношению к хронологическому возрасту (CA) (HV_{CA} SDS) и изменению SDS для роста (HT SDS). Кроме этого, с помощью разработанной нами прежде модели [8] вычислялась расчетная скорость роста и определялись стандартизованные разности.

Статистическая обработка проводилась при использовании точного критерия Фишера и парного критерия Вилкоксона. Разница между группами считалась статистически достоверной при $p < 1\%$.

Результаты

Средние значения, а также 10-я и 90-я перцентили для наиболее информативных показателей по всем группам представлены в табл. 2, тогда

как соответствующие значения p для попарных сопоставлений групп А—Е даны в табл. 3. Следует отметить, что антропометрические показатели в группе А значительно отличались от таковых во всех остальных группах. В группе А возраст в начале лечения и рост в начале лечения (HT SDS) были ниже, тогда как ожидаемый рост выше, чем в группах В—Е. Эти 3 параметра практически не различались в группах В—Е. Число инъекций в неделю в группе А было значительно меньшим по сравнению с группой В, в то время как между группами В—Е подобных различий не наблюдалось. Несмотря на то что нами были выявлены различия в дозах ГР между некоторыми группами, схема лечения, по-видимому, была одна и та же (см. табл. 2 и 3). В то время как показатели, характеризующие эффективность лечения ГР, имели тенденцию к снижению

Таблица 3
Значения p по двум тестам* при сравнительном анализе групп А—Е

Сравниваемые группы	Возраст	Рост (SDS)	Ожидаемый рост (SDS)	Число инъекций в неделю	Доза, ЕД/кг в неделю	Скорость роста, см/год	Расчетная скорость роста, см/год	Стандартизованная разность	Изолированная НГР/гипопитуитаризм
А—В	.000	.000	.000	.001	.002	.000	.000	.001	.000
А—С	.000	.000	.000	.081	.000	.000	.000	.000	.000
А—Д	.000	.000	.000	.039	.001	.000	.000	.000	.000
А—Е	.001	.000	.001	.283	.750	.000	.001	.002	.005
В—С	.882	.590	.321	.091	.005	.015	.041	.282	.035
В—Д	.317	.897	.177	.134	.446	.015	.039	.115	.639
В—Е	.974	.260	.508	.297	.196	.089	.918	.112	.606
С—Д	.217	.742	.684	.864	.072	.803	.969	.555	.013
С—Е	.875	.083	.937	.937	.004	.776	.188	.303	1.0
Д—Е	.401	.100	.898	.977	.085	.885	.199	.556	.356

* По парному критерию Вилкоксона, в последней колонке — по точному критерию Фишера.

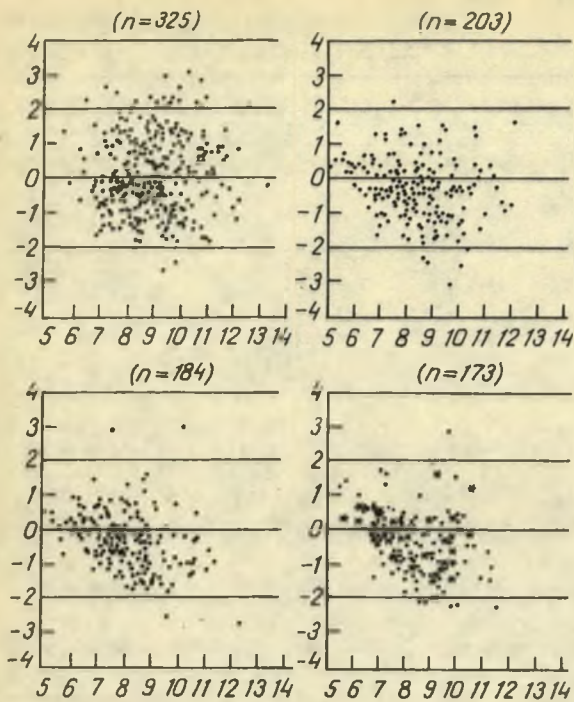


Рис. 1. Стандартизованная разность достигнутой и расчетной скорости роста для больных в группах А, В (вверху), для групп С, D+E (внизу).

На графике внизу справа: точки — группа Д, звездочки — группа Е. Здесь и на рис. 1: по оси ординат — стандартизованная разность, по оси абсцисс — расчетная скорость роста (в см/год).

от группы А к группе С (при сравнении абсолютных значений HV, HV SDS и HT SDS различий между группами С и D не было), стандартизованные разности для модели прогнозирования динамики скорости роста были значительно выше в группе А по сравнению с другими группами. Эти показатели не различались в группах В—Е. Соотношение больных с гипопитуитаризмом и больных с изолированной НГР было значительно выше в группе А по сравнению с группами В—Е, в то время как между группами В—Е большой разницы не наблюдалось.

На рис. 1 показаны графики зависимости расчетной скорости роста от стандартизованной разности для расчетной скорости роста для групп А—Е. В группе А мы видим нормальное распределение около нулевой линии, что свидетельствует о схожести данной группы с использованной нами моделью. В группах В—Е определяется тенденция к увеличению стандартизованной разности в сторону отрицательных значений по сравнению с расчетной скоростью роста.

Соотношение больных с изолированной НГР и больных гипопитуитаризмом в группе А показано в табл. 4. Соответствующие графики с использованием расчетных значений представлены на рис. 2. В группе больных с гипопитуитаризмом ожидаемый конечный рост и максимальный выброс ГР при постановке проб со стимуляцией были значительно ниже и, соответственно, стандартизованная разность по скорости роста — значительно выше по сравнению с группой больных с изолированной НГР.

В соответствии с современными представлениями можно сказать, что НГР — это состояние, в основе которого лежат различные этиологические и патогенетические причины. Общими для разных форм НГР являются характерные клинические симптомы и однотипные изменения ростовых параметров. Учитывая неоднородность этиологии идиопатической НГР, использование нормативных показателей для максимальных уровней ГР при постановке проб со стимуляцией с целью определения степени гормональной недостаточности, по-видимому, не совсем правомочно [2, 3]. Кроме того, нормы, установленные эмпирически, могут зависеть от препарата, применяемого во время пробы, метода определения ГР, а также длительности заболевания.

Учитывая тот факт, что наши данные были получены из различных центров, распределение больных по группам на основании результатов проб со стимуляцией ГР не может считаться методически правильным. То же относится и к результатам исследования других тропных гормонов гипофиза. Заместительная гормональная терапия также может дополнительно влиять на эффективность терапии ГР. Тем не менее, эти незначительные методические погрешности скорее всего компенсируются относительно большим числом обследованных больных.

Признавая существование методологических погрешностей, интересно отметить, что нами была выявлена определенная закономерность. Как мы теперь знаем, больные с более выраженным дефицитом ГР отличаются низкими темпами роста с раннего возраста, и вследствие этого диагноз в таких случаях ставится раньше. Между тем неожиданным для нас был тот факт, что в группе больных с более выраженной НГР рост родителей был выше. Это отличие от других групп может быть частично объяснено наличием больных с гипопитуитаризмом. У больных с гипопитуитаризмом (подгруппа в группе А) рост родителей значительно выше, чем у родителей детей с НГР во всех группах, а также по сравнению с родителями детей с изолированной НГР (другая подгруппа в группе А). Тенденция к низкорослости у родителей детей с НГР [2] может быть отражением влияния на рост наследствен-

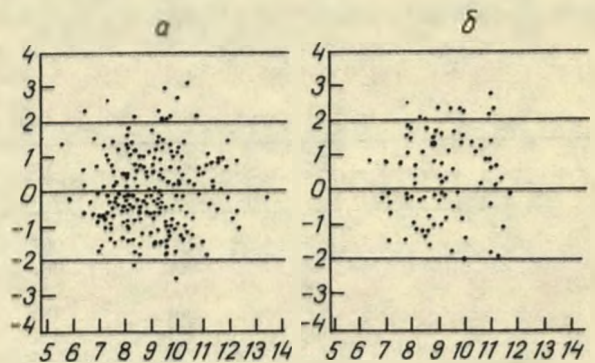


Рис. 2. График стандартизованной разности по отношению к расчетной скорости роста у больных в двух подгруппах группы А.

а — изолированная НГР (n=232), б — гипопитуитаризм (n=88).

Т а б л и ц а 4
Характеристика двух подгрупп в группе А

Параметр*	Изолированная НГР (n=232)	Гипопитуитаризм (n=88)	p
Возраст, годы	6,6 (3,6, 10,4)	6,4 (3,4, 10,3)	.687
Рост, SDS	-3,2 (-4,8, -2,1)	-3,2 (-5,0, -2,2)	.591
Ожидаемый рост	-0,7 (-1,8, 0,9)	-0,3 (-1,7, 1,0)	.004
Число инъекций в неделю	4 (2,7)	3 (2,7)	.011
Доза ГР, ЕД/кг в неделю	0,6 (0,4, 1,0)	0,6 (0,4, 0,9)	.443
Максимальный уровень ГР, нг/мл	2,2 (0,8, 3,6)	1,5 (0,6, 3,1)	.000
HV, см/год	8,8 (0,6, 12,7)	9,8 (6,4, 12,9)	.048
HV SDS	3,5 (0,2, 7,9)	4,1 (0,6, 9,3)	.068
ΔHT SDS	0,8 (0,2, 1,5)	0,9 (0,3, 1,7)	.092
Расчетная скорость, см/год	9,1 (7,4, 11,2)	9,1 (7,6, 11,1)	.796
Стандартизованная разность	-0,1 (-1,4, 1,3)	0,3 (-1,4, 2,1)	.017

Примечание. Даны средние значения и значения 10-й и 90-й перцентилей (в скобках). Значения *p* рассчитаны по парному критерию Вилкоксона.

ных факторов, не связанных с секрецией ГР (как это предполагается при «семейной форме низкорослости»), однако она также может свидетельствовать о существовании определенных генетических связей между НГР у детей и секрецией ГР у их родителей. Таким образом, одной из следующих наших задач является изучение у родителей детей с НГР состояния системы гормон роста — инсулиноподобный фактор I.

Анализ графиков стандартизованной разности дает дополнительные сведения о различиях в представленных группах. В целом сдвиг по оси X свидетельствует о количественном соотношении 5 прогностических параметров в обследованных нами группах. Сдвиг по оси Y может отражать различия эффективности лечения ГР в данной

группе по сравнению с использованной нами статистической моделью. Кроме того, неравномерное облако точек в пределах одного графика может указывать на гетерогенность в группе. Если в группе А, несмотря на разделение на подгруппы больных с изолированной НГР и гипопитуитаризмом, имеет место равномерное распределение точек, то во всех других группах формируется определенная тенденция: у больных с прогнозируемым низким эффектом лечения ГР достигнутый результат выше.

Таким образом, в результате настоящего анализа мы можем предположить (но не можем четко доказать), что в течение I года терапии ГР ростовой эффект зависит от величины секреции ГР. Несмотря на то, что ответ на данный вопрос представляется чрезвычайно важным с клинической точки зрения, он может быть разрешен лишь после того, как мы будем располагать достоверными методами оценки секреции ГР. Незначительная разница, наблюдаемая между группами с НГР (группа В) и без НГР (группа Е), ставит под сомнение правильность подхода к распределению больных по данным диагностическим категориям. Использование более тонких диагностических методов (таких, например, как исследование спонтанной секреции ГР и оценка реакции инсулиноподобного ростового фактора I на введение ГР) позволит более четко определить показания к лечению ГР и наиболее оптимальную схему терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frasier S. D. // Pediatrics. — 1974. — Vol. 53. — P. 929—937.
2. Ranke M. B., Haber P. // Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents / Ed. M. B. Ranke. — Mannheim, 1992. — P. 63—75.
3. Albertsson-Wikland K., Rosberg S. // Ibid. — P. 76—101.
4. Brook C. G. D., Hindmarsh P. C. // Arch. Dis. Child. — 1991. — Vol. 66. — P. 85—87.
5. Bercu B. B., Shulman D., Root A. W., Spiliotis B. E. // J. clin. Endocr. — 1986. — Vol. 63. — P. 709—716.
6. Job J. C. // Pediatric Endocrinology / Eds J. C. Job, M. Pierson. — New York, 1981.
7. Ranke M. B. // Acta paediat. scand. — 1991. — Suppl. 379. — P. 87—92.
8. Ranke M. B., Guilbaud O. // Ibid. — 1990. — Suppl. 370. — P. 122—130.
9. Price A. D. Analysis of parental height of children with idiographic growth hormone deficiency. Kabi International Growth Study (KIGS). Biannual Report. — 1992. — N 2.

УДК 615.357:577.175.322].065.07

П. Ж. Шатлейн, П. Вилтон

ВТОРОЕ СООБЩЕНИЕ KIGS О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ ТЕРАПИИ ГОРМОНОМ РОСТА

Аннотация

К 25 марта 1992 г. среди 16 604 больных, включенных в базу данных KIGS и получавших лечение гормоном роста (ГР) как минимум в течение I года, у 135 были зарегистрированы серьезные побочные действия (ПД). К числу наиболее частых ПД относятся рецидивы краниофарингиомы (у 17) и других опухолей мозга (у 11). Более редко наблюдались изменения костной ткани, суставов и мышц. У 7 больных был судорожный синдром. Чтобы оценить влияние терапии ГР на эти осложнения, требуется дополнительная информация.

По протоколу KIGS обязательна регистрация осложнений во время лечения гормоном роста (ГР). Организаторами KIGS разработаны инструкции по регистрации побочного действия (ПД). По определению, ПД — непредвиденное неблагоприятное изменение структуры или функции органов, а также биохимических параметров, которое возникает на фоне лечения лекарственным средством. Следует подчеркнуть, что ПД

регистрируется независимо от того, расценивает ли его врач как следствие терапии или нет. Таким образом, это очень широкое определение, которое включает любое простудное заболевание, головную боль и даже травму после падения с велосипеда и может, следовательно, отмечаться у любого ребенка, как у здорового, так и у больного с недостаточностью ГР (НГР). Необходимость регистрации всех подобных осложнений можно обсуждать. Вне сомнения, однако, что все серьезные ПД должны быть зафиксированы. По определению, серьезным считается такое ПД, которое представляет опасность для жизни, является причиной госпитализации или длительной нетрудоспособности. Смерть или онкологическое заболевание также являются серьезными ПД. Все другие ПД могут быть названы несерьезными или, как в старой регистрационной форме KIGS, «упоминаемыми ПД». Термин «непредвиденное ПД» или «неуказанное ПД» означает, что в протоколе KIGS еще отсутствует информация о причине, тяжести и частоте данного ПД. Все ПД могут быть описаны количественно и здесь применимы такие термины, как «легкое», «средней степени» и «тяжелое». Таким образом, несерьезное осложнение может быть тяжелым, но серьезное осложнение — не всегда тяжелым. В настоящее сообщение включены все серьезные осложнения, зафиксированные в базе данных KIGS к 25 марта 1992 г.

Методы

Все данные о детях в KIGS сначала загружаются в рабочий файл. Врачам, работающим по программе, иногда высылаются запросы с целью уточнения того или иного факта. После того как ответы на подобные запросы получены и вся информация проверена различными методами, данные включаются в главную базу данных KIGS, которая является основой для «Сообщений KIGS», публикуемых 2 раза в год. Эта работа является исключением, так как содержит данные из рабочего файла, а не только из главной базы данных. Таким образом, все ПД, занесенные исследователями в регистрационную форму «Серьезные и неожиданные осложнения» к 25 марта 1992 г., составили основу настоящего анализа. Кроме того, в данное сообщение также включены все ПД, которые не подходят под критерии «серьезное» и «неожиданное», но отнесены исследователем к таковым.

Результаты

К 25 марта 1992 г. мы располагали сведениями о 135 серьезных ПД. К этой дате в базу данных KIGS были включены 16 604 ребенка, получавших лечение ГР как минимум в течение полного года. Частота серьезных ПД, таким образом, составила 0,8 %. Все серьезные ПД приведены в табл. 1.

Во время лечения ГР у 5 больных была выявлена опухоль головного мозга, у 2 был диагностирован нейрофиброматоз с вторичной НГР, развившейся после лечения глиомы зрительных нервов. У другого пациента НГР развилась вторично после лечения лейкоза. В этом случае через 1,5 года лечения ГР была выявлена астроцитомы мозжечка. У 4-го ребенка НГР сочеталась с синдромом несахарного диабета, и супраселлярная опухоль была диагностирована у него спустя 1,5 года лечения ГР. У 5-го больного, который в течение почти 2 лет получал заместительную терапию по поводу изолированной НГР, при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в связи

с преждевременным половым развитием была выявлена супраселлярная опухоль, или киста. У 1 ребенка с идиопатической НГР была диагностиро-

Таблица 1
Серьезные ПД терапии ГР, по данным KIGS

ПД	Число слу- чаев
<i>Онкология</i>	
Впервые выявлены на фоне терапии ГР	
Лейкоз	1
Опухоль головного мозга	5
Костной ткани	1
<i>Рецидивы</i>	
Лейкоз	0
Опухоль головного мозга	11
Краниофарингиома	17
<i>Кости, суставы, мышцы</i>	
Эпифизиолиз	6
Сколиоз	3
Артралгия	2
Артрит	1
Прочие	8
<i>Кожа</i>	
Изменения в местах инъекции	10
Витилиго	2
Липоатрофия	2
Пигментные невусы	1
Прочие	3
<i>Сердце, сосуды</i>	
Лимфатический отек	2
Кардиомиопатия	2
Кардиохирургическое вмешательство	2
Аритмия	2
Гипертония	0
Прочие	4
<i>Психоневрология</i>	
<i>Судороги</i>	
Явные	6
Неявные	1
Прочие	4
<i>Углеводный обмен</i>	
Сахарный диабет I типа	5
Сахарный диабет II типа	1
Гипогликемия	2
Нарушение толерантности к углеводам	1
<i>Почки</i>	
Состояния после трансплантации	3
Гематурия	1
Прочие	1
<i>Хирургические вмешательства (за исключением кардиохирургии)</i>	
	5
<i>Легкие</i>	
Пневмония, пневмонит	2
Прочие	1
<i>Кровь, костный мозг</i>	
Прочие	3
<i>Летальность</i>	
Рецидив краниофарингиомы	4*
Рецидив опухоли мозга	1*
Инфекция	2
Сердечная патология	1
Сосудистая патология	9

* Также отмечено в графе «Рецидивы».

Руководство KIGS для регистрации случаев выявления судорог у детей, получающих терапию ГР

1. Опишите тип судорог (Grand mal, миоклонические, локальные, абсанс, другие), их длительность, исход.
2. Это первый подобный случай?
3. Хронологический возраст на момент возникновения данного приступа?
4. Длительность лечения ГР на момент возникновения данного приступа?
5. Указания в анамнезе относительно подобных явлений? Да? Нет?
6. Сопутствующая патология (опухоль мозга, состояние после нейрохирургического вмешательства, облучение головного мозга, травма, гипертермия, гипогликемия, прочие).
7. Применялась ли противосудорожная терапия на момент возникновения данного приступа? Если да, укажите!
8. Результаты ЭЭГ: норма? изменения? (опишите)
9. КТ- или МРТ-исследование головного мозга: сделано впервые? повторно? результаты?
10. Каков окончательный диагноз? Является ли этот диагноз точно установленным, вероятным или предположительным?
11. Решение относительно терапии ГР:
Прекратить?
Приостановить? На какой период?
Продолжить?

вана хондросаркома спустя более чем 4 года лечения ГР. 4 смертельных случая были связаны с трудностями терапии рецидива краниофарингиомы, 1 — с рецидивом супраселлярной герминомы. Один ребенок умер от менингита. У другого ребенка проводилась химиотерапия по поводу нейроблейкоза, и он умер на фоне присоединения сепсиса и менингита (химиотерапия уже проводилась, когда эта девочка была включена в KIGS).

Обсуждение

Частота ПД, составившая 0,8 %, согласуется с данными, ранее представленными проф. Ranke [1].

Онкология

Следует обратить внимание на 7 впервые выявленных опухолей. Были зафиксированы 1 случай лейкоза, 1 случай хондросаркомы и 5 опухолей головного мозга. Принимая во внимание особенности развития опухолей головного мозга, вероятность того, что ГР может оказывать дополнительное влияние, чрезвычайно мала [2—4]. Представляется более важным уточнить, когда и каким образом эти 5 случаев были обнаружены по отношению к моменту начала лечения ГР. Так как дебют опухоли мозга может сопровождаться лишь минимальной симптоматикой, с тем, чтобы исключить данное заболевание, при возникновении показаний к назначению ГР необходимо более широко практиковать проведение КТ (компьютерная томография) или МРТ-исследований, даже если неврологические проявления отсутствуют. Должны ли данные исследования повторяться и с какой частотой? На эти вопросы должны ответить дальнейшие исследования, так как информация в настоящей базе данных пока не позволяет нам получить ответ на этот вопрос. Пример с опухолями мозга представляет особенный интерес, так как он наводит на мысль, что лечение ГР не связано с развитием опухоли мозга, но может повлиять на более раннее выявление последней.

Суставы

Проблема выявления суставных симптомов затрагивает несколько вопросов. Врач, встречающий подобные ПД, может руководствоваться специальным вопросником (табл. 2), который поможет сделать правильное заключение. В связи с тем что терапия ГР приводит к ускорению роста, вполне логично было бы ожидать, что она может повысить риск возникновения суставных осложнений. Умеренная боль в суставах нередко встречается у растущего здорового ребенка и не связана с каким-либо заболеванием. При этом обычно отсутствуют общие и местные симптомы и признаки воспаления. Вопрос о том, может ли терапия ГР увеличивать частоту и интенсивность подобных явлений, остается открытым. Также трудно ответить и на другой вопрос, касающийся возможности продолжения терапии ГР при возникновении суставной симптоматики. Данные, которыми располагает KIGS, пока не являются причиной для беспокойства. Более того, лечение ГР применялось для ускорения роста у небольшого числа детей с тяжелым хроническим ювенильным артритом и выраженной низкорослостью [5], и при этом не отмечалось каких-либо заметных суставных осложнений. Поэтому мы полагаем, что тактика должна основываться на выраженности проявлений в каждом конкретном случае. При наличии воспаления следует уточнить причину последнего (вирусная или бактериальная инфекция, ревматоидный артрит, хронический ювенильный артрит и т. д.), и терапия ГР может быть временно прекращена. Специальные меры должны приниматься в зависимости от этиологии заболевания. При отсутствии воспаления, как в случае умеренной изолированной боли в суставах, решение вопроса о возможном продолжении терапии ГР проводится в зависимости от выраженности функциональных изменений. Тщательное катамnestическое наблюдение и точные регистрации случаев в KIGS представляются необычайно важными.

Таблица 2

Руководство KIGS для регистрации случаев выявления суставной симптоматики у детей, получающих терапию ГР

1. Отмечалась ли у данного ребенка или у членов его семьи какая-либо суставная симптоматика в прошлом? Если да, что известно о их причинах?
2. Связано ли это проявление с одним или несколькими суставами?
3. Вовлечен ли в настоящий процесс один и тот же сустав или несколько суставов попеременно?
4. Есть ли признаки воспаления? Исследования СОЭ, протейнограммы, С-реактивного белка помогут верифицировать воспаление.
5. Имеются ли проявления со стороны других органов?
6. Если есть признаки воспаления, должно быть проведено обследование для исключения ревматоидного артрита, хронического ювенильного артрита, реактивного артрита при вирусных и бактериальных инфекциях, и аутоиммунного заболевания.
7. Каков окончательный диагноз? Является ли этот диагноз точно установленным, вероятным или предположительным?
8. Решение относительно терапии ГР:
Прекратить?
Приостановить? На какой период?
Продолжить?

Эта группа осложнений, возникающих у низкорослого ребенка на фоне терапии ГР, ставит очень трудный вопрос о предполагаемой их связи с лечением. Судороги нередко отмечаются у детей с низкорослостью, возникающей вследствие опухоли головного мозга, леченных как хирургически, так и путем рентгенотерапии. Накопленный практический опыт по использованию заместительной терапии ГР у таких больных не позволяет сделать заключение о влиянии ГР как на тяжесть, так и на частоту судорог. Все больше данных в настоящее время свидетельствует о существовании экспрессии генов инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ) на уровне ЦНС [6]. Их специфическая функция остается неясной, но плейотропное влияние ИРФ на функцию соматических клеток хорошо документировано [7]. Вопрос о том, может ли терапия ГР в каких-то случаях изменить порог судорожной активности путем непосредственного влияния на мозг или опосредованно через ИРФ, остается нерешенным. Подобный эффект не был описан даже при заместительной терапии тиреоидными гормонами, несмотря на известный факт о прямом воздействии последних на ткань мозга. НГР может провоцировать гипогликемические судороги [8], и в то же время известно, что акромегалия не повышает риск возникновения судорог [9]. Таким образом, мы имеем косвенные доказательства того, что терапия ГР, как прямо, так и через ИРФ, не повышает вероятность развития судорожного синдрома. Тем не менее, чтобы сделать более определенное заключение о безопасности лечения ГР, необходимо продолжить четкую регистрацию всех случаев выявления подобных ПД в рамках KIGS. С этой целью мы предлагаем воспользоваться

специальным вопросником KIGS (табл. 3), который поможет собрать наиболее полную информацию о каждом случае выявления судорог.

Заключение

Представленное второе сообщение KIGS о побочных действиях терапии ГР подчеркивает необходимость регистрации дополнительной информации по таким разделам, как опухоли головного мозга, суставной синдром и судороги. Безопасность терапии ГР на долгосрочном этапе может быть достигнута только при полном взаимодействии лечащих врачей. При катamnестическом наблюдении такого большого контингента больных, как тот, который включен в базу данных KIGS, мы можем получить новые сведения о влиянии ГР на организм ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ranke M. Adverse Events (AE) reported during growth hormone therapy. Results of the Kabi International Growth Study (KIGS). Biannual Report.— 1991.— N 6.
2. Arslanian S. A., Becker D. J., Lee P. A. et al. // Amer. J. Dis. Child.— 1985.— Vol. 139.— P. 347—350.
3. Clayton P. E., Shaler S. M., Gattelman H. R., Price D. A. // Lancet.— 1987.— Vol. 1.— P. 711—713.
4. Rodens K., Kaplan S. L., Grumbach M. M., Teller W. N. // Acta endocr. (Kbh.).— 1987.— Vol. 114, Suppl. 283.— P. 188—189.
5. Butenandt O. // Europ. J. Pediat.— 1979.— Vol. 130.— P. 15—28.
6. Judson J., Wyk V., Casella S. J. et al. // Human Growth Hormone / Ed. L. E. Underwood.— New York; Basel, 1988.— P. 25—62.
7. Chatelain P., Penhoat A., Perrard-Sapori M. H. et al. // Acta paediat. scand.— 1988.— Suppl. 347.— P. 104—109.
8. Frasier D. S. // Growth Abnormalities / Eds R. L. Hintz, R. G. Rosenfield.— New York, 1987.— P. 41—58.
9. Daughaday W. H. // Textbook of Endocrinology / Ed. E. R. H. William.— Philadelphia, 1974.— P. 68—74.

**«KIGS известия», 1992, 1, № 8 представлены
исполнительным комитетом по науке:**

Д-р К. Альбертсон-Викланд

Проф. П. Ж. Шатлейн

Д-р Д. А. Прайс

Проф. М. Б. Райке

Проф. О. Гилбод

Миссис Л. Карлссон

Миссис А. Валлстрем

Д-р П. Вилтон

Благодарности

С большим удовольствием мы благодарим всех участников за вклад, который обеспечил успех этого проекта, а также всех сотрудников Управления базой данных KIGS, Стокгольм. Мы надеемся, что эти и следующие сообщения оправдают Ваши надежды и будут способствовать началу или дальнейшему продолжению Вашего участия в Международной группе по изучению роста «Каби Фармация».

Э. П. Касаткина

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВАРИАНТОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Центрального института усовершенствования врачей МЗ РФ, Москва

Задержка роста является частой причиной обращения детей к эндокринологу: примерно около 3 % детского населения имеют выраженную задержку роста. При этом дефицит гормона роста (ГР) как причина низкорослости выявляется не более чем у 8,5 %. У остальных детей наиболее часто выявляют конституциональные особенности роста и развития, реже — дефицит других анаболических гормонов, тяжелые соматические заболевания, генетические и хромосомные заболевания.

В последние годы проблема выявления больных с дефицитом ГР как причины задержки роста становится особенно актуальной. Обусловлено это тем обстоятельством, что в качестве заместительной гормональной терапии у данной группы больных используют рекомбинантный человеческий ГР. Препарат дает хороший ростовой эффект. Особенно выражен этот эффект у больных с задержкой роста, обусловленной дефицитом ГР. В связи с этим выявление подобных больных среди детей с нанизмом является очень важным этапом в цепи мероприятий, направленных на нормализацию роста детей. Данное обстоятельство диктует необходимость напомнить педиатрам широкого профиля о гетерогенности нанизма у детей, представить все многообразие форм заболевания, протекающих с задержкой роста, дать ключевые симптомы каждого варианта заболевания, облегчающие диагностику, дифференциальную диагностику нанизма и отбор больных для лечения ГР.

1. Эндокринно-зависимые варианты задержки роста

Наиболее тяжелые нарушения процессов роста наблюдаются при патологии эндокринной системы. Известно, что гормоны непосредственно или пермиссивно участвуют в процессах роста. Наиболее выраженный ростовой эффект дает соматотропный гормон (ГР). Он ускоряет синтез аминокислот и включение их в молекулу белка, что осуществляется с помощью соматомединов — инсулиноподобных факторов роста (ИФР). Помимо выраженного ростового эффекта ГР оказывает липолитическое и гликогенолитическое действие, а также стимулирует выделение инсулина поджелудочной железой, т. е. улучшает энергетический обмен.

Тиреоидные гормоны (ТГ) в физиологических количествах дают значительный анаболический эффект. В отличие от ГР эти гормоны в большей степени влияют на дифференцирование (созревание) тканей, прежде всего костной. В то же время ТГ, активно влияя на уровень ГР, ускоряют и линейный рост ребенка.

Инсулин играет важную роль в регуляции процессов роста, так как, с одной стороны, обеспе-

чивает анаболические процессы энергетически, с другой — непосредственно усиливает синтез белка.

Половые гормоны обладают мощным анаболическим действием, ускоряя как линейный рост, так и дифференцировку костей скелета. Однако следует помнить, что ростовой эффект половых гормонов осуществляется лишь в присутствии ГР.

Глюкокортикоиды, усиливая процессы глюконеогенеза, оказывают выраженное катаболическое действие. Отрицательное влияние на процессы роста кортизол в больших дозах оказывает по той причине, что активно тормозит выделение ГР.

Совместное действие вышеперечисленных гормонов обеспечивает нормальные процессы роста и развития. Окончательный рост взрослого человека во многом определяется также сроками начала и продолжительностью пубертатного периода, т. е. сроками окончательного слияния эпифизарных щелей.

Итак, задержка роста и отставание костного возраста являются симптомом многих эндокринных заболеваний, для которых характерен дефицит анаболических или избыток катаболических гормонов.

Церебрально-гипофизарный нанизм (ЦГН) характеризуется выпадением всех тропных гормонов (пангипопитуитаризм). Различают идиопатический и органический варианты заболевания.

При идиопатическом варианте ЦГН признаков органического поражения ЦНС нет, патологический процесс формируется на уровне гипоталамических структур. У мальчиков заболевание встречается в 2—4 раза чаще, чем у девочек.

Клиническая картина заболевания обусловлена дефицитом тропных гормонов и нарушением в силу этого функции эндокринных желез. При этом доминируют симптомы дефицита ГР, т. е. имеет место выраженная пропорциональная задержка роста. При отсутствии лечения рост взрослых больных не превышает 120 см у женщин и 130 см у мужчин. При рождении и в первые месяцы жизни физическое развитие детей с ЦГН не отличается от такового у здоровых детей. Задержка роста становится заметной на 2-м году жизни. Постепенно темпы роста снижаются, и после 4 лет жизни дети прибавляют в год не более 2—3 см. Костный возраст значительно отстает от хронологического.

Помимо задержки роста у детей с дефицитом ГР имеет место склонность к гипогликемическим состояниям (снижены процессы гликогенолиза). Гипогликемия у некоторых детей может быть первым признаком заболевания и нередко выявляется уже в период новорожденности.

Дефицит тиреотропного гормона у больных ЦГН является причиной гипотиреоза, что определяет комплекс характерных симптомов: психическая вя-

лость, сухость кожных покровов, брадикардия, гипотония, запоры, позднее появление и поздняя смена зубов. Выраженный дефицит ТГ еще более ухудшает процессы роста и дифференцировки костей скелета у больных с ЦГН.

Дефицит гонадотропных гормонов (ГТГ) является причиной развития гипогонадизма. У части мальчиков с ЦГН уже при рождении имеются признаки внутриутробного дефицита ГТГ: крипторхизм и микрофаллос. В дальнейшем у всех больных выявляются симптомы тяжелого гипогонадизма: вторичные половые признаки отсутствуют, зоны роста остаются открытыми. Выраженный дефицит половых гормонов и отсутствие вследствие этого пубертатного скачка в росте у подобных детей еще более усугубляет задержку роста.

У большинства больных ЦГН имеют место дефицит АКТГ и гипокортицизм, однако вне стрессовых ситуаций симптомы гипокортицизма у больных, как правило, не выявляются. На фоне терапии тиреоидными и анаболическими препаратами потребность в глюкокортикоидах возрастает и могут выявляться симптомы надпочечниковой недостаточности, чаще — в ответ на стрессовую ситуацию.

При органическом варианте ЦГН может иметь место повреждение гипоталамо-гипофизарной системы вследствие врожденных дефектов (аплазия или гипоплазия, аневризма) или деструктивных повреждений. Однако наиболее часто у таких больных выявляется врожденная опухоль — краниофарингиома. Помимо задержки роста у больных с органическим вариантом ЦГН обращают на себя внимание выраженная неврологическая симптоматика, признаки повышения внутричерепного давления, ограничение полей зрения. По мере прогрессирования процесса и выпадения других тропных гормонов появляются симптомы гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма. Характерен для данного варианта заболевания несахарный диабет, иногда транзиторный.

При изолированном дефиците ГР другие тропные гормоны выделяются в нормальных количествах, в связи с чем наблюдается более благоприятное течение заболевания: рост взрослых больных несколько выше (у женщин — 125, у мужчин — 145 см), симптомов гипотиреоза нет, половое созревание наступает обычно на 2—4 года позже, но протекает нормально, больные, как правило, фертильны. Костный возраст отстает от хронологического, но дифференцировка костей скелета нарушается в меньшей степени, чем при ЦГН. По окончании пубертатного периода зоны роста у больных закрываются.

В настоящее время известны еще три варианта изолированного дефицита СТГ: частичный дефицит ГР, селективный дефицит ГР и психологическая карликовость.

Частичный дефицит ГР встречается примерно у 10 % больных с изолированным дефицитом ГР. Этот вариант заболевания характеризуется неполным выпадением ГР и более легким клиническим течением заболевания.

Нейросекреторная дисфункция характеризуется нарушением регуляции синтеза ГР и снижением в силу этого спонтанной секреции ГР. При этом может нарушаться лишь один из регуляторных

механизмов (катехоламинный, серотониновый или допаминовый).

Психологическая карликовость может иметь место у детей из неблагополучных семей. У подобных детей развивается выраженная задержка роста, костного возраста, психического развития, доказано наличие дефицита ГР. При изоляции этих детей из неблагоприятных условий уровень ГР самостоятельно восстанавливается, дети начинают расти, однако отставание интеллектуального развития остается на всю жизнь.

Редкий вариант задержки роста — синдром Ларона — обусловлен дефектом рецепторов ГР. Клиническая картина у больных с подобным синдромом идентична клинической картине изолированного дефицита ГР. Однако уровень ГР у больных обычно превышает нормальные показатели. Отсутствие эффекта ГР объясняют снижением уровня соматомединов (прежде всего ИФР I), синтез которых не повышается при введении экзогенного ГР. Описаны семейные случаи заболевания, часто в этих семьях регистрируются кровные браки.

Нельзя исключить возможность развития вариантов задержки роста, обусловленных также нарушением биологической активности ГР.

Ключевым клиническим симптомом дефицита ГР является выраженная пропорциональная задержка роста: темпы роста детей не превышают 4 см в год, отставание в росте превышает 2 сигмальных отклонения, костный возраст значительно отстает от хронологического и отношение костного возраста к хронологическому составляет менее 0,9. Уровень ГР в крови (базальный и стимулированный) у больных данной группы не превышает 15 мЕД/л, чаще он значительно ниже.

Помимо дефицита ГР (или нарушения механизма его действия) выраженная задержка роста у детей может быть обусловлена дефицитом и других анаболических гормонов (тиреоидных, половых, инсулина). Так, для гипотиреоза, гипогонадизма (в подростковом возрасте) и синдрома Мориака (у больных с тяжелым течением сахарного диабета) характерна задержка роста и костного возраста. Выраженная низкорослость как результат преждевременного закрытия зон роста всегда имеет место у больных с преждевременным половым созреванием любой этиологии. Высокий уровень глюкокортикоидов (болезнь Иценко — Кушинга), дающих катаболический эффект, также может быть причиной задержки роста у детей. Диагностика подобных вариантов задержки роста нетрудна, так как на первый план в клинической картине выступают характерные симптомы основного эндокринного заболевания.

Сложность при дифференциальной диагностике этих состояний может возникнуть лишь в том случае, когда у больного с легким вариантом первичного врожденного гипотиреоза имеет место пропорциональная задержка роста и костного возраста (моносимптомный вариант заболевания) и нет других типичных симптомов врожденного гипотиреоза. Особенности гормонального профиля этих заболеваний позволяют без труда установить правильный диагноз. Повышение уровня ТТГ и нормальный на фоне стимуляции уровень ГР (после насыщения ТГ) позволяют исключить у больного дефицит СТГ как причину задержки

роста и установить диагноз первичного гипотиреоза (моносимптомный вариант).

II. Эндокринно-независимые варианты задержки роста

Значительно чаще у больных с задержкой роста признаки нарушения функции эндокринных желез отсутствуют, т. е. у большинства детей задержка роста обусловлена неэндокринными факторами.

Тяжелые соматические заболевания, в результате которых возникают состояния длительной гипоксии (врожденные пороки сердца, анемия, заболевания легких), нарушения всасывания (целиакия, муковисцидоз). Тяжелые метаболические нарушения (хронические заболевания печени и почек), а также **патология костной системы** (хондродистрофия, гарголизм и другие врожденные синдромы) часто сопровождаются выраженной задержкой роста. При данных вариантах нанизма признаки первичного нарушения функции эндокринных желез отсутствуют, костный возраст, как правило, соответствует хронологическому. На первый план выступают симптомы основного заболевания, что позволяет без труда установить причину задержки роста.

Примордиальный нанизм (внутриутробный, первичный). Особенностью данного варианта задержки роста является нарушение процессов роста с периода внутриутробной жизни. Доношенные новорожденные с этой патологией имеют недостаточную длину и массу тела. На всех этапах жизни дети с примордиальным нанизмом значительно отстают от своих сверстников в росте. Однако в отличие от детей с эндокринно-обусловленной задержкой роста костный возраст у этих детей соответствует хронологическому, пубертатный период, как правило, наступает в обычные сроки. Уровень ГР соответствует нормальным показателям. Не вызывает сомнения факт, что группа детей с примордиальным нанизмом гетерогенна. В этой группе объединяются больные по одному главному признаку — нарушение процессов роста с периода внутриутробной жизни: генетические синдромы (Секкеля, Рассела — Сильвера и др.), внутриутробная инфекция (краснуха, сифилис, токсоплазмоз, цитомегалия), «плод алкоголика» и др.

Характерным признаком синдрома Шерешевского — Тернера является выраженная задержка роста. При классическом варианте синдрома (кариотип 45X0) рост больных не превышает 142—145 см, при мозаицизме (45X0/46XX) рост может быть несколько выше.

При рождении дети с этим синдромом имеют нормальные показатели длины и массы тела, задержка роста начинает обращать на себя внимание с 2—3-летнего возраста. С этого времени темпы роста снижаются до 2—3 см в год. Костный возраст, как правило, до 11—12 лет соответствует хронологическому, в дальнейшем из-за выраженного гипогонадизма отстает от хронологического. При классическом варианте заболевания вторичные половые признаки отсутствуют, при мозаицизме — могут быть выражены в разной степени. Большое количество характерных диспластических симптомов, отрицательный или низкий процент полового хроматина подтверждают диагноз.

Синдром Шерешевского — Тернера — наиболее

частая (~20—30 %) причина задержки роста у девочек.

У мальчиков с задержкой роста наиболее часто имеет место конституциональная задержка роста и полового созревания (синдром позднего пубертата) или семейная низкорослость.

Конституциональная задержка роста и полового созревания — синдром позднего пубертата — характеризуется особенностями роста и развития наследственного характера.

Обычно родители и/или ближайшие родственники этих детей имеют те же особенности развития. Так, длина и масса тела при рождении не отличаются от таковых у здоровых детей. Наиболее низкие показатели темпов роста имеют место в первые годы жизни и, следовательно, наиболее выраженная задержка роста наблюдается у детей в возрасте 3—4 лет. С 4—5 лет темпы роста восстанавливаются (5—6 см в год), однако, имея исходно низкий рост, дети остаются в школьном возрасте низкорослыми. Костный возраст несколько (в среднем на 2 года) отстает от хронологического. Этим обстоятельством можно объяснить позднее вступление в пубертат: обычно половое развитие и, следовательно, пубертатный скачок в росте запаздывают у этих детей на 2—4 года. В связи с этим подростки с синдромом позднего пубертата резко отстают в своем развитии от сверстников. Позднее вступление в пубертат в данном случае следует признать благоприятным фактором, так как оно позволяет пациентам с подобными особенностями конституционального развития иметь в конечном итоге нормальный рост. При проведении дифференциальной диагностики вариантов задержки роста у мальчиков следует помнить, что около 80 % подростков с задержкой роста и полового развития имеют эту конституциональную особенность роста и развития.

Семейная низкорослость. Среди родственников детей с подобным вариантом задержки роста всегда имеются низкорослые. При рождении дети имеют нормальные показатели роста и массы тела, но темпы роста после 3—4 лет составляют 2—4 см в год. Принципиальным является то, что костный возраст этих детей обычно соответствует хронологическому и, следовательно, вступление детей в пубертат соответствует нормальным срокам. Данное обстоятельство является причиной низкорослости взрослых пациентов с этими особенностями развития. Нельзя исключить, что причиной семейной низкорослости являются конституциональные особенности синтеза и секреции ГР.

На основании изложенных данных классификация нанизма у детей может быть представлена следующим образом.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА У ДЕТЕЙ

- I. Эндокринно-зависимые варианты
 - I.1. Дефицит ГР
 - I.1.1. ЦГН
 - I.1.1.1. Идиопатический вариант (пангипопитуитаризм)
 - I.1.1.2. Органический вариант
 - I.1.2. Изолированный дефицит ГР
 - I.1.2.1. Значительный дефицит ГР
 - I.1.2.2. Частичный дефицит ГР
 - I.1.2.3. Нейросекреторная дисфункция

- 1.1.2.4. Психологическая карликовость
- 1.1.3. Синдром Ларона
- 1.2. **Дефицит ТГ**
- 1.2.1. Гипотиреоз
- 1.2.2. Моносимптомный вариант врожденного первичного гипотиреоза
- 1.3. **Дефицит инсулина**
- 1.3.1. Синдром Мориака, Нобекура
- 1.4. **Дефицит половых гормонов**
- 1.4.1. Первичный гипогонадизм
- 1.4.2. Вторичный гипогонадизм
- 1.5. **Избыток половых гормонов**
- 1.5.1. Преждевременное половое созревание (после окончания полового созревания)
- 1.6. **Избыток глюкокортикоидов**
- 1.6.1. Болезнь Иценко — Кушинга
- 2. **Эндокринно-независимые варианты**
- 2.1. **Соматогенно-обусловленные**
- Врожденные и приобретенные заболевания, сопровождающиеся:
 - 2.1.1. хронической гипоксией
 - 2.1.2. хронической анемией
 - 2.1.3. нарушением процессов всасывания
 - 2.1.4. нарушением функции почек
 - 2.1.5. нарушением функции печени
- 2.2. **Патология костной системы**
- 2.3. **Генетические и хромосомные синдромы**
- 2.3.1. Примордиальный нанизм
- 2.3.2. Синдром Шерешевского — Тернера

3. **Конституциональные особенности физического развития**

- 3.1. Синдром позднего пубертата
- 3.2. Семейная низкорослость

Итак, задержка роста у детей — состояние гетерогенное. Наиболее выраженные формы заболевания обусловлены дефицитом ГР. В прошлом больные с дефицитом ГР были наиболее бесперспективными в плане лечения. В настоящее время ситуация изменилась. Именно эта группа детей на фоне заместительной гормональной терапии рекомбинантным человеческим ГР дает наиболее выраженную прибавку в росте. Более того, известны случаи нормализации роста у больных на фоне длительной заместительной гормональной терапии. В связи с этим дифференциальная диагностика нанизма, выявление детей с дефицитом ГР, т. е. отбор больных для лечения препаратом, является очень актуальной задачей современной клинической эндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюкова Е. А., Касаткина Э. П. Нарушения роста. — М., 1981. — С. 1—15.
2. Evaluation of growth hormone secretion: Physiology and clinical application. // *Pediatric and Adolescent Endocrinology* Karger, 1983. — Vol. 12. — P. 1—199.
3. *Growth* // *Pediatric Endocrinology* / Ed. F. Lifshitz. — New York, 1985. — P. 1—139.

Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Н. М. Мурсанкова, Г. В. Ибрагимов

ГЕНОТРОПИН В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТАКафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина)
Центрального института усовершенствования врачей МЗ РФ, Москва

Генотропин — препарат рекомбинантного соматотропина, синтезированный фирмой «Каби Фармация» (Швеция) с помощью технологии рекомбинантных ДНК, представляет собой аутентичный человеческий гормон роста (ГР) и с успехом используется во многих странах мира для лечения детей с дефицитом гормона роста.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности использования новой формы «Генотропин 16 МЕ/мл» в специальном патрончике «Геномикс» в сочетании со специальным инъекционным устройством «Кабипен» у детей с дефицитом СТГ в открытом прямом исследовании.

При отборе пациентов для лечения генотропином исходили из следующих критериев:

рост ниже 3 центилей или отставание в росте более чем на 2 стандартных отклонения от средней величины для данного пола и возраста;

темпы роста менее 5 см в год в течение последнего года, предшествовавшего исследованию;

костный возраст (по Грелиху и Пауэлу) менее 11 лет для мальчиков и менее 10 лет для девочек;

отсутствие признаков пубертатного развития; дефицит ГР, подтвержденный двумя стандартными стимуляционными тестами (инсулиновая гипогликемия, клофелин, L-ДОПА);

эутиреоз на фоне лечения тиреоидными препара-

тами или без них в течение последних 3 мес, предшествовавших исследованию.

Критерии исключения из исследования:

тяжелые хронические заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта;

аномальный кариотип;

аномальный стандартный глюкозотолерантный тест.

Характеристика больных и методы исследования

В соответствии с перечисленными критериями в исследование были включены 10 пациентов с церебрально-гипофизарным нанизмом. Из них 9 имели сочетанный дефицит тропных гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ, ГТГ), 1 пациент (№ 2) — изолированный дефицит СТГ. Характеристика больных к началу лечения представлена в табл. 1. У 9 больных отмечался идиопатический гипопитуитаризм, у 1 пациента (№ 9) — синдром «пустого» турецкого седла, диагностированный при компьютерной томографии головного мозга.

У 6 больных ранее проводили лечение человеческим гипофизарным ГР «Соматотропин» (Каунас) в средней дозе 0,5 ЕД на 1 кг массы тела в неделю. Препарат вводили внутримышечно 2—3 раза в неделю. Темпы роста на фоне лечения соматотропином составляли в среднем 1 см в месяц в течение первых 3—4 мес лечения. В дальнейшем эффективность его резко снижалась вплоть до полного отсутствия ростового эффекта, в связи с чем лечение было прекращено как минимум за 6 мес до назначения генотропина. До начала лечения генотропином у всех больных проводились физикальное исследование с измерением показателей физического развития (рост и масса), общеклинические исследования крови и мочи,

Таблица 1

Характеристика больных к началу лечения генотропином

№ больного	Пол	Возраст, годы	Рост, см	Масса, кг	Коэффициент стандартного отклонения по росту (SDS)	Костный возраст (Гр—П), годы	Костный возраст Паспортный возраст	Темпы роста, см в год	Уровень СТГ в 2 провокационных пробах, нг/мл	Сопутствующее лечение
1*	Ж.	13,4	124,0	22,3	—4,1	8,8	0,7	3,0	0,4 1,3	L-тироксин, 50 мкг/сут
2*	Ж.	9,75	112,0	16,9	—3,7	7,8	0,8	4,0	0,8 0,4	—
3	М.	6,4	107,0	16,5	—2,6	3	0,47	4,0	0,9 1,6	L-тироксин, 50 мкг/сут
4*	М.	15,8	152,0	45,0	—2,0	11	0,7	3,0	1,8 1,1	L-тироксин, 175 мкг/сут, тест-аналит 1 мл ежемесячно
5*	М.	7,5	112,5	21,1	—2,3	3,6	0,45	3,0	9,1 8,7	L-тироксин, 50 мкг/сут
6*	М.	13,25	119,0	26,1	—4,5	11	0,8	5,0	1,0 2,1	То же
7*	М.	9,75	107,0	16,5	—5,2	3	0,3	2,0	2,8 3,5	L-тироксин, 100 мкг/сут
8	Ж.	9,8	110,5	19,0	—4,0	7,8	0,8	2,0	5,8 3,7	L-тироксин, 50 мкг/сут
9	М.	13,1	112,5	19,0	—4,5	6	0,46	2,5	0,4 0,6	L-тироксин, 100 мкг/сут
10	М.	7,1	107,0	17,0	—3,0	5	0,7	3,0	0,7 1,2	L-тироксин, 25 мкг/сут
M±m		10,6±1,0	116,3±4,9	21,9±3,2	—3,6±0,4	6,7±0,9	0,54±0,04	3,15±0,34	2,4±1,0	

* Больные, ранее получавшие лечение соматотропином.

№ больного	Рост, см		Прибавка в росте на, см	Рост, SDS		Масса, кг		Темпы роста, см/мес		Костный возраст, годы	
	I	II		I	II	I	II	I	II	I	II
1	124,0	130	6,0	-5,0	-4,6	22,3	26,5	0,25	1,0	8,8	9,0
2	112,0	118,5	6,5	-3,7	-3	16,9	18,3	0,33	1,08	7,8	8,0
3	107,0	114,0	7,0	-2,0	-1,1	16,5	19,0	0,33	1,17	3,0	3,5
4	152,0	160,0	8,0	-2,6	-1,9	45,0	46,0	0,25	1,33	11,0	13,0
5	112,5	119,0	6,5	-2,0	-1,2	21,1	23,5	0,25	1,08	3,5	3,5
6	119,0	125,0	6,0	-4,5	-4,1	26,1	27,0	0,41	1,0	11,0	11,0
7	107,0	114,0	7,0	-4,5	-3,8	16,5	18,0	0,16	1,17	3,0	3,5
8	110,5	117,5	7,0	-4,0	-3,2	19,0	22,0	0,16	1,17	7,8	8,0
9	112,5	120,0	7,5	-5,3	-4,6	19,0	20,5	0,2	1,20	6,0	7,0
$M \pm m$	$117,4 \pm 5,6$	$124,2 \pm 5,7$	$6,9 \pm 0,2$	$-3,7 \pm 0,4$	$-3,0 \pm 0,4$	$22,5 \pm 3,5$	$24,5 \pm 3,5$	$0,26 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,04$	$6,9 \pm 1,0$	$7,4 \pm 1,2$
p	<0,01			<0,01		<0,01		<0,01		<0,05	

Примечание. p — достоверность различий до (I) и после (II) лечения.

биохимические исследования мочи (тест-полоской «Combur-Test» «Boeinger-Manheime») и крови (мочевина, билирубин, трансаминазы — АСТ и АЛТ) и гормональные исследования (кортизол и свободный тироксин FT_4 с использованием тест-наборов РИА фирмы «Harmas Diagnostika», Финляндия). Эти исследования повторялись в динамике дважды через 3 и 6 мес лечения генотропином.

К началу лечения генотропином все больные были в состоянии эутиреоза, из них 9 получали лечение L-тироксинном ежедневно в дозах от 25 до 175 мкг в сутки. Уровень FT_4 в крови у всех больных был в пределах нормальных значений и составил в среднем $13,1 \pm 1,39$ пмоль/л (норма 6,7—18,2 пмоль/л). В течение всего периода лечения генотропином все пациенты продолжали прием L-тироксина в адекватных дозах, что позволяло постоянно поддерживать состояние эутиреоза. У 1 пациента в возрасте 18,8 года комплекс заместительной гормональной терапии включал внутримышечное введение тестостерона 1 мл ежемесячно.

Всем больным был назначен генотропин в дозе 0,5—0,7 ЕД на 1 кг массы тела в неделю (12 ЕД на 1 м² поверхности тела), что составляло в среднем $14,5 \pm 2,5$ ЕД в неделю. Эта доза делилась на 7 или 6 равных доз и вводилась соответственно 7 или 6 раз в неделю подкожно в 20 ч.

Результаты исследований обрабатывались статистически с использованием критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона.

Результаты лечения и их обсуждение

У всех больных лечение генотропином оказалось высокоэффективным. У 9 больных, получавших генотропин в течение 6 мес, прибавка в росте за период лечения составила 6—8 см. Среднемесячные темпы роста колебались от 1 до 1,33 см (в среднем 1,15 см) и не снижались на протяжении всего периода лечения, что превысило средние темпы роста у этих же больных до лечения генотропином в 4—8 раз (табл. 2). У всех пациентов отмечалась прибавка массы тела в среднем на 2 кг. Достоверных различий эффективности генотропина в зависимости от возраста пациентов и предшествовавшего лечения отмечено не было. Значимых отклонений со стороны общеклинических и биохимических показателей крови и мочи на фоне применения генотропина не было. Побочных реакций на введение препарата не зафиксировано.

У 1 пациента (№ 10) было подозрение на побочную реакцию на введение генотропина, однако динамическое наблюдение и тщательное обследование это подозрение не подтвердило. У этого пациента после 4 инъекций генотропина на фоне эмоционального стресса состояние резко ухудшилось, появились резкая слабость, адинамия, снижение артериального давления, отказ от еды,

тошнота, повторная рвота, жидкий стул, ацетонурия, что потребовало назначения внутривенного капельного введения реополиглюкина, 5 % глюкозы, антигистаминных препаратов, противояздовой терапии. С учетом наличия атопического дерматита, поливалентной аллергии и дисбактериоза в анамнезе у данного больного введение генотропина было прекращено. На фоне инфузионной терапии, назначения ферментных препаратов, биопрепаратов, иммуномодуляторов указанное состояние было купировано. После общеклинического и гастроэнтерологического обследования, позволившего исключить сопутствующую патологию, анализа ситуации и анамнестических данных (подобные приступы и прежде имели место на фоне интеркуррентных заболеваний) описанное состояние было расценено как проявление дефицита адренокортикотропного гормона (АКТГ) и вторичной надпочечниковой недостаточности, спровоцированное стрессом в сочетании с повышением потребности в глюкокортикоидах на фоне активной заместительной гормональной терапии тироксинном и СТГ, хотя уровень кортизола в крови до начала заместительной гормональной терапии был в пределах нормы (426,3 нмоль/л). Через несколько месяцев на фоне приема 5 мкг L-тироксина в сутки, эутиреоза и удовлетворительного самочувствия больного вновь было начато лечение генотропином. После 3 инъекций генотропина на фоне присоединившейся острой респираторно-вирусной инфекции вновь отмечалось развитие вышеописанного симптомокомплекса, что сопровождалось существенным снижением уровня кортизола в крови при исследовании его суточного ритма (6 ч — 129 нмоль/л, 12 ч — 141 нмоль/л, 18 ч — 109 нмоль/л, 24 ч — 59 нмоль/л при норме 130—630 нмоль/л). Клиника надпочечниковой недостаточности была купирована однократным парентеральным введением 50 мг гидрокортизона. Заместительная гормональная терапия L-тироксинном и генотропином продолжается. Больному даны рекомендации относительно необходимости приема глюкокортикоидов на фоне интеркуррентных заболеваний, эмоциональных и метаболических стрессов. Прибавка в росте за 3 мес лечения генотропином составила 3 см, что существенно превысило темпы роста больного до начала лечения. Таким образом, описанный клинический случай не является побочной реакцией на введение

генотропина, а лишь дополняет симптомокомплекс основного заболевания.

Таким образом, результаты проведенных исследований с высокой степенью достоверности свидетельствуют, что генотропин является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения детей с дефицитом ГР.

Следует отметить также особое удобство введения препарата с помощью специальных шприц-ручек «Кабипен», выгодно отличающее генотропин от аналогичных препаратов других зарубежных фирм. «Кабипен» снабжен более тонкими иглами, чем обычный шприц, что делает инъекции менее болезненными. «Кабипен» в сочетании со специальными патрончиками «Геномикс» обеспечивает удобство обращения, транспортировки и хранения, высокую точность дозировки, прост и надежен в

эксплуатации и имеет психологические преимущества при его использовании у детей по сравнению с традиционными инъекциями.

Выводы

1. Генотропин является высокоэффективным и безопасным средством для лечения детей с дефицитом гормона роста.

2. Ростовой эффект остается постоянным в течение 6 мес лечения.

3. Эффективность лечения не зависит от возраста больных и предшествовавшего лечения соматотропином (Каунас).

4. Генотропин имеет достоверно более высокую эффективность по сравнению с препаратом «Соматотропин» (Каунас).

Редактор З. М. Литвиненко
Технический редактор В. Г. Александрова

Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор Т. Р. Таеритиева

Сдано в набор 29.08.93. Подписано в печать 13.11.93. Формат 60×88¹/₈. Печать офсетная. Усл. печ. л. 12,74. Усл. кр. отт. 12,99. Уч. изд. л. 13,86. Тираж 2351. Заказ 957.

Орден Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина» Москва 101000, Петроверигский пер. 6/8
Набрано на орден Трудового Красного Знамени
Чеховском полиграфическом комбинате
Министерства печати и информации Российской Федерации
142300, г. Чехов Московской области
Отпечатано в Подольском филиале
142110, г. Подольск ул. Кирова, 25

Приложение к журналу «Проблемы эндокринологии»

НИЗКОРОСЛОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ ЕЕ ГОРМОНОМ РОСТА

Генотропин 16 МЕ КабиПен



**Удобная многодозовая
система**



ИНТЕРМЕДСЕРВИС

ПРЕДЛАГАЕТ за рубли:

- большой выбор портативных и стационарных УЛЬТРАЗВУКОВЫХ сканеров, в том числе с цветным доплером
- ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ оборудование
- РЕНТГЕНОВСКИЕ установки
- 3- 6- и 12-канальные ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФЫ
- ФЕТАЛЬНЫЕ МОНИТОРЫ
- СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ оборудование

принимает заявки
на РЕМОНТ
медицинской техники

ОБУЧАЕТ за свой счет специалистов на
базах ведущих московских клиник, а в
случае приобретения отдельных видов
оборудования проводится стажировка за
рубежом



Адрес: 111558 Москва,
Федеративный пр-т, д. 17, этаж 11
Тел. (095) 302-01-95
Факс (095) 302-53-24



Глюренорм®

ГЛИКВИДОН 12 129 8

**Получив глюренорм, Вы имеете препарат,
наилучшим образом отвечающий требованиям
Международной федерации по сахарному диабету**

Глюренорм оказывает кратковременное действие

Для больного это означает:

- ☐ Исключение риска гиперинсулинизации
- ☐ Очень низкую частоту гипогликемии
- ☐ Особенно важно:
исключение длительной гипогликемии

Поэтому это самое хорошее средство для первичного лечения

Глюренорм практически не выводится из организма через почки

- ☐ Никаких ограничений при лечении больных,
страдающих сахарным диабетом
на фоне почечной недостаточности

Поэтому возможно лечение пациентов и с почечными заболеваниями

Дозировка:

Диапазон для Глюренорма очень широк, он может достигать от 1 до 6 таблеток в день. Международный опыт показывает, что состояние подавляющего числа пациентов может быть стабилизировано дозой до 3 таблеток в день. Чаще всего Глюренорм дается от 1 до 2 раз в день. Новые пациенты должны начинать лечение с одной таблетки в день, в то время как пациенты, прошедшие лечение другими антидиабетическими средствами, должны начинать прием Глюренорма с дозы, эквивалентной предыдущей. Возможно, затем понадобится коррекция дозы в зависимости от степени метаболического контроля.

Форма выпуска:

таблетки по 30 мг, в упаковке по 60 штук.

Boehringer Ingelheim



Берингер Ингельхайм Фарма Гез мбХ, Вена
Представительство в Москве
Зй Хорошевский проезд, 3/1
Телефон: 941-11-16, 941-29-93
Телефакс: 941-11-00
Телекс: 413-828 bimos 54