

ISSN 0375-9660

ПРОБЛЕМЫ

ЭНДОКРИНОЛОГИИ

3
1748473

1993 и 3
5551

6

Том 39-1993
МОСКВА
МЕДИЦИНА



3 1748173

1993 ~ 6

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Том 39

ноябрь — декабрь

№ 6

Двухмесячный научно-практический журнал. Основан в 1955 г.

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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

- Куряева Т. Л., Сергеев А. С., Лебедев Н. Б., Бабаджанова Г. Ю., Керими Н. Б. Заболеваемость сахарным диабетом и его распространенность в Москве 4
- Дедов И. И., Маколкин В. И., Сыркин А. Л., Мельниченко Г. А., Аллилуев И. Г., Вахляев В. Д., Петрий В. В., Чурганова Л. Ю., Печерская М. Б., Романовская Г. А., Чазова Т. Е., Соловьян И. К., Слещук Ю. И. Функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом I типа 7
- Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Динамика распространенности инсулиннезависимого сахарного диабета (10-летнее проспективное исследование) 9
- Шагаева М. М., Собенин И. А., Славина Л. С., Орехов А. Н. Атерогенный потенциал сыворотки крови больных сахарным диабетом I типа 11
- Петрухин В. А., Федорова М. В., Князев Ю. А., Ларичева И. П., Витушко С. А., Котов Ю. Б., Гришин В. Л. Определение уровней гормонов фетоплацентарного комплекса с целью прогноза жизнеспособности плода и новорожденного при инсулинзависимом сахарном диабете 14
- Славнов В. Н., Марков В. В., Ковпан Н. А., Рудиченко В. М., Терехова Г. Н. Регуляция периферического кровообращения у больных с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома 17
- Карабакхтян Р. Г., Авакян З. А. Экскреция катехоламинов с мочой и содержание серотонина в крови при юношеском гипоталамическом синдроме 20
- Трофимов В. М., Калинин А. П., Нечай А. И. Некоторые вопросы хирургии надпочечников при эндогенном гиперкортицизме 22
- Макаров А. Д., Базарова Э. Н., Козлов Г. И. Об ассоциации многоузловой зутиреоидного зоба с некоторыми генетическими маркерами 25
- Бухман А. И., Федосеева Г. И., Пушина Т. В. К патогенезу тиреоалгий 27
- Внотченко С. Л., Океанова Т. А., Бронштейн М. Э., Нефедов С. Б., Федосеева Г. И. Тонкоигольная пункционная биопсия и методы визуализации щитовидной железы в диагностике узловых форм зоба 30

Заметки из практики

- Чойнзонев Е. Л., Дубский С. В. Случай рака щитовидной железы, дистопированной в корень языка 33

В помощь практическому врачу

- Касаткина Э. П., Одуд Е. А. Использование гликемических индексов в диетотерапии сахарного диабета (лекция) 35
- Геллер Л. И., Рыбалка Е. Д., Грязнова М. В. Лекарственная коррекция гипотонической дискинезии желчного пузыря у больных сахарным диабетом 38

Принципы и методы самоконтроля при эндокринных заболеваниях

- Касаткина Э. П., Одуд Е. А., Степанов В. Е. Гликемические индексы продуктов и блюд в планировании питания больного инсулинзависимым сахарным диабетом 39

Экспериментальная эндокринология

- Ширшев С. В. Влияние хорионического гонадотропина на формирование вторичного иммунного ответа 41
- Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. Кинетические параметры рецепторного связывания ГАМК мембранами аденогипофиза крыс в условиях моделирования различных уровней кортикостероидов и АКТГ в организме 43
- Крайнова С. И., Кандрор В. И. Взаимодействие антител из сывороток больных аутоиммунными тиреопатиями с изо-

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Kurayeva, T. L., Serghyev, A. S., Lebedev, N. B., Babadjanova, G. Yu., Kerimi, N. B. Diabetes mellitus incidence and prevalence in Moscow 4
- Dedov, I. I., Makolkin, V. I., Syrkin, A. L., Melnichenko, G. A., Alliluyev, I. G., Vakhlyayev, V. D., Petrii, V. V., Churganova, L. Yu., Pecherskaya, M. B., Romanovskaya, G. A., Chazova, T. Ye., Solovyan, I. K., Slaschuk, Yu. I. Myocardial function in diabetics with type I condition 7
- Suntsov, Yu. I., Kudryakova, S. V. Time course of noninsulin-dependent diabetes mellitus prevalence: a ten-year prospective analysis 9
- Shagayeva, M. M., Sobenin, I. A., Slavina, L. S., Orekhov, A. N. Atherogenic potential of the blood serum in patients with type I diabetes mellitus 11
- Petrukhin, V. A., Fyodorova, M. V., Knyazev, Yu. A., Laricheva, I. P., Vitushko, S. A., Kotov, Yu. B., Grishin, V. L. Fetoplacental hormone measurements to predict fetal and newborn viability in insulin-dependent diabetes mellitus 14
- Slavnov, V. N., Markov, V. V., Kovpan, N. A., Rudichenko, V. M., Terekhova, G. N. Peripheral circulation regulation in patients with the hypothalamic syndrome neuroendocrine metabolic form 17
- Karabakhtsyan, R. G., Avakyan, Z. A. Urinary catecholamine excretion and blood serotonin content in patients with the juvenile hypothalamic syndrome 20
- Trofimov, V. M., Kalinin, A. P., Nechai, A. I. Some problems in adrenal surgery of patients with endogenic hypercorticism 22
- Makarov, A. D., Bazarova, E. N., Kozlov, G. I. Association of multinodular euthyroid goitre with some genetic markers 25
- Bukhman, A. I., Fedoseyeva, G. I., Pushina, T. V. On the pathogenesis of thyroalgia 27
- Vnotchenko, S. L., Okeanova, T. A., Bronstein, M. E., Nefyodov, S. B., Fedoseyeva, G. I. Fine needle puncture biopsy and methods to image the thyroid in the diagnosis of nodular goitre 30

Clinical Notes

- Choinzonov, Ye. L., Dubskii, S. V. A case with thyroid cancer involving the root of the tongue 33

Guidelines for Practitioners

- Kasatkina, E. P., Odud, Ye. A. Glycemic indexes use in therapeutic diets for diabetics (A lecture) 35
- Gheller, L. I., Rybalka, Ye. D., Gryaznova, M. V. Drug correction of hypotonic dyskinesia of the gallbladder in diabetics 38

Autocontrol Principles and Methods in Endocrine Diseases

- Kasatkina, E. P., Odud, Ye. A., Stepanov, V. Ye. Foodstuffs and dishes glycemic indexes in planning nutrition of patients with insulin-dependent diabetes mellitus 39

Experimental Endocrinology

- Shirshov, S. V. Chorionic gonadotropin effect on secondary immune response formation 41
- Mishunina, T. M., Kononenko, V. Ya. Kinetic parameters of GABA receptor binding by rat adenohipophyseal membranes under conditions of modelling various corticosteroid and ACTH levels in the body 43
- Krainova, S. I., Kandrор, V. I. Interactions between serum antibodies of patients with autoimmune thyropathies and

лированными клетками диффузного токсического и эутиреоидного узлового зоба 46
Ракицкая В. В., Шалыпина В. Г., Войлокова Н. Л., Суворов Н. Ф., Туркина Е. В. Активация симпатико-адреналовой системы введением кортиколиберина в хвостатое ядро собак 50

Обзоры

Науменко Е. В. Гипофизарно-адренокортикальная система при экспериментальной наследственной гипертензии 52
Юнусов М. Ю., Муминов А. А. Теория патогенеза крипторхизма 55
Зенкова Т. С., Федик И. А. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы 57

Юбилейные даты

Николай Алексеевич Юдаев (1913—1993, к 80-летию со дня рождения) 62

Некролог

Памяти Григория Семеновича Степанова 63

isolated cells of diffuse toxic and euthyroid nodular goitre
Rakitskaya, V. V., Shalyapina, V. G., Voilokova, N. L., Suvorov, N. F., Turkina, Ye. V. Sympathoadrenal system activation by corticotropin releasing factor injection in caudate nucleus of dogs

Review of Literature

Naumenko, Ye. V. Hypophyseoadrenocortical system in experimental hereditary hypertension
Yunusov, M. Yu., Muminov, A. A. Cryptorchidism pathogenesis theory
Zenkova, T. S., Fedin, I. A. Magnetic resonance tomography in the diagnosis of hypothalamohypophyseal diseases

Anniversary

N. A. Yudayev (1913—1993, on the occasion of the 80th birthday anniversary)

Obituary

In memory of G. S. Stepanov

Спонсоры:

«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(470.311-25)

Т. Л. Кураева, А. С. Сергеев, Н. Б. Лебедев, Г. Ю. Бабаджанова, Н. Б. Керими

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В МОСКВЕ

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

Эпидемиологическим исследованиям сахарного диабета (СД) в настоящее время уделяется большое внимание как у нас в стране [2, 4, 5], так и за рубежом [10, 11, 14]. Однако они проводятся в основном без подразделения диабета на типы. В то же время два основных типа СД — инсулинзависимый (I тип) и инсулиннезависимый (II тип), как было показано в последние годы, этиологически и патогенетически значительно различаются. Отсюда вытекает целесообразность раздельного изучения их распространенности и заболеваемости ими с целью анализа влияния на эти показатели национальных и региональных различий, выяснения их временной эволюции, факторов риска, эффективности профилактических мероприятий и т. д. Эти данные необходимы и для популяционно-генетических исследований при изучении генетических различий между типами СД, а также ассоциации его с другими заболеваниями.

В задачу настоящего исследования входило изучение распространенности СД I и II типов и заболеваемости СД в Москве.

Материалы и методы

Материалом для получения эпидемиологических данных служили сведения о поло-возрастной структуре, возрасте манифестации и типе СД в возрасте 0—16 лет у всех больных диабетом в Москве, в возрасте 20—40 лет у 80 % больных в 21 административном районе, состоящих на диспансерном учете в 70 поликлиниках, в возрасте старше 40 лет у 76 % больных в 4 районах Москвы. При этом учитывали только больных с явной формой заболевания и исключали из исследования больных с транзиторной гипергликемией, которые также находятся под наблюдением эндокринологов. Вопрос о типе СД решали на основании опроса по специально разработанным анкетам, рассылаемым по почте, и(или) путем опроса по телефону. При этом учитывали остроту начала, течение заболевания (наличие кетоацидоза, получаемую дозу

инсулина), возможность обходиться в течение длительного времени без инсулинотерапии, сахароснижающий эффект пероральных препаратов, наличие ожирения. Пациенты, вызывавшие сомнение в правильности установления типа СД, обследованы амбулаторно или стационарно. Случаи СД, возникшего во время беременности, относили к I или II типу в зависимости от необходимости в назначении инсулинотерапии после родов. Больные в возрасте старше 40 лет были разделены по типам заболевания в зависимости от получаемой ими терапии. Сведения о количестве взрослого населения, обслуживаемого обследуемыми поликлиниками, получены в районных отделах здравоохранения. Это население было распределено по возрасту и полу в соответствии с данными о поло-возрастной структуре населения Москвы [1, 3]. Исследование проведено по данным на январь 1982 г. Распространенность СД рассчитывали как отношение количества больных СД данного пола и возраста к соответствующей численности населения обследуемых районов. Заболеваемость в возрасте T рассчитывали ретроспективно по формуле:

$$a_T = \frac{a_{T+5} \cdot P_{T+5}}{1 - P_{T+5} \cdot (1 - a_{T+5})}$$

где a_{T+5} — доля лиц, заболевших в возрасте T, среди больных, которым к моменту исследования исполнилось T+5 лет; P_{T+5} — распространенность СД среди лиц в возрасте T+5 лет [2].

Результаты и их обсуждение

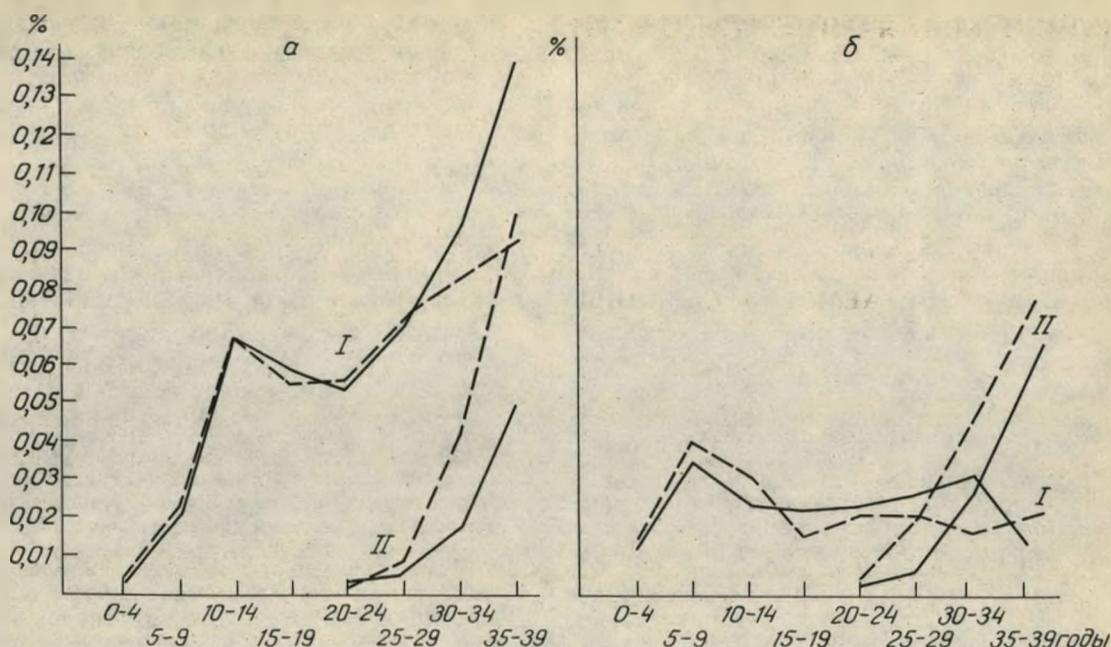
В табл. 1 представлены данные о распространенности СД и заболеваемости с подразделением на типы СД в возрасте 0—40 лет. В табл. 2 представлены данные о соотношении лиц с различными видами терапии в возрасте старше 40 лет.

Как видно из табл. 1, распространенность СД I типа нарастает с 0,002—0,004 % (у мальчиков и девочек) в возрасте от 0 до 4 лет до 0,14—0,092 % к 35—39 годам. Заболеваемость СД I типа достоверно нарастает в возрастной группе 5—9 лет по сравнению с предыдущей ($p < 0,05$), в возрасте 10—14 лет имеет некоторую тенденцию к снижению и мало различается в остальные возрастные периоды вплоть до 40 лет,

Таблица 1

Популяционные оценки (в %) распространенности СД (А) и заболеваемости СД I и II типов (Б) среди населения Москвы в возрасте до 40 лет

Возраст, годы	I тип				II тип				Общая группа			
	м.		ж.		м.		ж.		м.		ж.	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
0—4	0,001167	0,005	0,00308	0,006	—	—	—	—	—	—	—	—
5—9	0,00846	0,015	0,0116	0,021	—	—	—	—	—	—	—	—
10—14	0,0307	0,024	0,0386	0,031	—	—	—	—	—	—	—	—
15—19	0,073	0,024	0,085	0,019	—	—	—	—	—	—	—	—
20—24	0,053	0,034	0,057	0,030	0,002	0,0045	0,0014	0,0063	0,055	0,038	0,058	0,037
25—29	0,098	0,025	0,099	0,019	0,007	0,0064	0,014	0,018	0,105	0,031	0,113	0,037
30—34	0,085	0,024	0,072	0,013	0,016	0,021	0,037	0,035	0,100	0,044	0,109	0,048
35—39	0,099	0,009	0,065	0,014	0,035	0,041	0,072	0,053	0,134	0,051	0,137	0,067



Популяционные оценки заболеваемости СД I и II типов (б) и его распространенности (а) среди населения Москвы в возрасте до 40 лет.

I и II — типы СД; сплошная линия — мужчины, пунктирная — женщины.

что согласуется с данными литературы [9]. Наблюдается незначительная тенденция к большей частоте СД I типа среди мужчин по сравнению с женщинами. Распространенность и заболеваемость СД II типа, появление которого зарегистрировано лишь после 20-летнего возраста, неуклонно увеличиваются, причем в возрастной группе 20—24 года заболеваемость СД II типа ниже заболеваемости СД I типа; в группе 25—34 года она находится примерно на одинаковом уровне, а после 35 лет заболеваемость СД II типа выше, чем СД I типа. Во всех возрастных группах заболеваемость СД II типа среди женщин выше, чем среди мужчин. Это различие существенно нарастает с возрастом (см. рисунок).

Необходимо отметить, что в отдельных возрастных группах получены оценки заболеваемости, несколько более высокие, чем оценки распространенности, хотя заболеваемость — это часть распространенности и ее показатели должны быть ниже. Такое несоответствие, как правило, наблюдается в первом возрастном интервале и исчезает в последующих. Это связано с тем, что распространенность изучается в определенном интервале времени (в нашем исследовании — 5 лет); не все больные в данной возрастной группе достигли конца исследуемого интервала и еще могут заболеть диабетом. Небольшое расхождение также может быть следствием случайной флюктуации. Эта погрешность в оценке распространенности, связанная с применяемыми методами статистической обработки, является небольшой и уменьшается с уменьшением возрастного интервала.

Для получения надежных данных о распространенности и заболеваемости СД в детском и молодом возрасте (тем более с подразделением на типы) из-за его низкой частоты в этих возрастных группах в популяции требуются достаточный объем выборки и большая тщательность при сборе материала. Во многих странах (Германия, Скандинавские страны, Великобритания) созданы

регистры СД I типа, что значительно облегчает эпидемиологические исследования. Поскольку в настоящем исследовании больные получали инсулин в поликлиниках, анализ данных, полученных из этих лечебных учреждений, отражает эпидемиологическую ситуацию в Москве.

При СД II типа из-за особенностей течения (постепенное развитие, нередко с отсутствием выраженной клинической симптоматики) его регистрируемая частота в популяции во многом определяется качеством проводившейся диспансеризации населения. При этом возможно как занижение, так и завышение истинных показателей. В работе Ю. И. Сунцова и соавт. [5] показано, что фактическая распространенность СД в возрасте 20—69 лет в 1,6—4 раза (в зависимости от возраста) выше регистрируемой по обращаемости. Вместе с тем возможна гипердиагностика СД II типа из-за постановки на учет пациентов при однократно выявленном повышении гликемии. При впервые обнаруженной небольшой гипергликемии (до

Таблица 2

Распространенность (в %) СД среди населения Москвы в возрасте старше 40 лет в зависимости от вида лечения

Возраст, годы	Мужчины			Женщины		
	диета + таблетируемые препараты	таблетируемые препараты + инсулин	инсулин	диета + таблетируемые препараты	таблетируемые препараты + инсулин	инсулин
40—44	0,142	—	0,094	0,136	0,018	0,036
45—49	0,494	0,016	0,016	0,708	0,029	0,045
50—54	1,153	0,065	0,158	1,569	0,171	0,239
55—59	0,876	0,041	0,079	1,902	0,140	0,152
60—64	0,843	—	0,113	2,166	0,044	0,338
65—69	1,362	0,067	0,171	4,640	0,165	0,495
70—74	3,406	—	0,429	4,674	0,147	0,442
≥75	4,332	0,202	1,182	5,506	0,160	0,505

6,7 ммоль/л) следует проводить пероральный тест на толерантность к глюкозе на фоне обычной диеты. Возможен также вариант ошибочного назначения инсулина больным молодого возраста СД II типа. Как показали наши исследования, это наблюдается довольно редко (лишь 0,9 % больных были переведены с инсулина на пероральные сахароснижающие препараты) и связано, вероятно, с достаточно распространенным среди врачей мнением о меньшей частоте СД II типа у лиц до 35 лет. Отметим, что перевод больных СД II типа с инсулина на пероральные препараты был возможен даже через 10—20 лет постоянного лечения инсулином.

Суммарные показатели распространенности и заболеваемости СД I и II типов в Москве сходны с данными, полученными ранее Н. Б. Керими и соавт. [2], а также в ряде европейских стран, Канаде и США [6, 7, 13].

Распространенность СД в возрасте старше 40 лет изучалась нами лишь с учетом метода проводимой терапии. Это обусловлено относительно частым назначением больным СД II типа инсулина и сложностью проведения дополнительных обследований в амбулаторных условиях. Этот показатель среди больных, лечение которых включает диетотерапию и сахароснижающие пероральные препараты, продолжает нарастать, достигая в возрастной группе 75 лет и старше 4,3 % среди мужчин и 5,5 % среди женщин (см. табл. 2). Распространенность случаев СД на инсулинотерапии в возрастной группе после 40 лет снижается (вероятно, за счет повышенной смертности в этом возрасте лиц, заболевших в детстве) и вновь повышается в более старших возрастных группах: до 1,2 % среди мужчин и 0,5 % среди женщин в возрасте 75 лет и старше. Как показывает клинический опыт, это обусловлено в основном не истинным возрастанием частоты СД I типа, а назначением инсулина больным СД II типа по определенным показаниям. Группа больных, получающих таблетированные препараты + инсулин, полиморфна по составу (пациенты с осложнениями СД или сопутствующими заболеваниями, а также с вторичной неэффективностью пероральных сахароснижающих препаратов). Вопрос об интерпретации этих данных остается открытым.

Суммарные оценки распространенности СД в старших возрастных группах близки к данным, полученным в Канаде [13], и заметно превышают результаты, полученные в Англии [8]. Анализ распространенности СД II типа сложен из-за отсутствия четкой клинической картины манифестации. В связи с этим эпидемиологические показатели в большой степени зависят не только от полноты сбора материала, но и от качества медицинской помощи населению, организации активного выявления СД. Рост численности больных СД происходит в большей мере за счет СД II типа, что в какой-то степени обусловлено улучшением его диагностики. В то же время отмечается прямая зависимость возрастания частоты СД II типа от улучшения социально-экономических условий жизни, избыточного питания, ограничения физической нагрузки [6, 14], а распространенность СД I типа, по мнению ряда авторов, повышается в основном вследствие увеличения продолжительности жизни больных и браков между больными [11, 12].

Вероятно, определенную роль могут играть и другие, недостаточно изученные факторы, в частности повышение общей аллергизации населения, изменение внешней среды и др.

Выводы

1. Распространенность СД I типа увеличивается с 0,002 % среди мужчин и 0,004 % среди женщин в возрастной группе 0—4 года соответственно до 0,14 и 0,09 % к 35—39 годам. Заболеваемость достоверно возрастает к 5—9 годам и мало различается среди лиц мужского и женского пола в остальные возрастные периоды.

2. Заболеваемость СД II типа в возрасте 20—24 лет ниже заболеваемости СД I типа, в возрасте 25—34 лет находится на том же уровне, а после 35 лет она выше, чем заболеваемость СД I типа.

3. Распространенность СД среди больных, находящихся на диетотерапии и получающих пероральные сахароснижающие препараты, в возрастной группе 75 лет и старше достигает 4,3 % среди мужчин и 5,5 % среди женщин, среди больных, получающих инсулинотерапию — соответственно 1,2 и 0,5 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выдро М. Я. Население Москвы. (По материалам переписи населения 1871—1970 гг.) — М., 1976.
2. Керими Н. Б., Сергеев А. С., Мазовецкий А. Г. и др. // Генетика. — 1984. — Т. 20, № 1. — С. 167—175.
3. Москва в цифрах (1966—1970): краткий статистический сборник / Под ред. В. С. Зажигина. — М., 1972. — С. 40—97.
4. Самохвалова М. А., Джураева-Ахмедова С. Д., Жуковский Г. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 1976. — № 2 — С. 27—31.
5. Сунцов Ю. И., Мазовецкий А. Г., Жуковский Г. С. // Там же — 1984. — № 3 — С. 11—15.
6. Christau B., Akerblom H., Joner G. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1981 — Suppl. 245. — P. 68.
7. Gorwitz K., Howen G. G., Thompson Th. // Diabetes. — 1976. — Vol. 25. — P. 122—124.
8. Falkoner D. S., Duncan L. J. P., Smith Ch. // Ann. hum. Genet. — 1971. — Vol. 34 — P. 347—369.
9. Ostman J., Arnquist H., Blohme G. et al. // Acta med. scand. — 1986. — Vol. 220. — P. 437—445.
10. Palumbo P. J. // Genet. Anal. Common Diseases: Appl. Predict. Fact. Coronary Disease. — New York, 1979. — P. 127—134.
11. Panzram G. // Z. klin. Med. — 1986. — Bd 41. — S. 1325—1329.
12. Seige K. // Internist (Berl.). — 1987. — Bd 28. — S. 205—209.
13. Simpson N. E. // Ann. hum. Genet. — 1969. — Vol. 32. — P. 283.
14. West K. M. Epidemiology by Diabetes and its Vascular Lesions. — New York, 1978.

Поступила 02.03.93

T. L. Kurayeva, A. S. Sergheyev, N. B., Lebedev, G. Yu. Babadjanova, N. B. Kerimi — DIABETES MELLITUS INCIDENCE AND PREVALENCE IN MOSCOW

Epidemiologic survey of two diabetes mellitus types in Moscow has shown that the incidence of type I diabetes markedly increases from birth (0.012-0.013 %) to the age of 10-14 (0.04-0.045 %), after which somewhat reduces (0.02-0.03 %) and thus persists up to 40. Type I diabetes prevalence increases from 0.002-0.004 % at the age of 0 to 4 years to 0.14-0.092 % by the age of 35-39 in men and women, respectively. Type II diabetes is diagnosed after the age of 20. At the age of 20 to 24 this diabetes incidence is lower than that of type I condition; at the age of 25-34 the incidence of both is approximately the same, and after 35 the incidence of type II is much higher than that of type I diabetes. Type II diabetes

prevalence by the age of 40 is 0.074 and 0.122 % in men and women, respectively. Prevalence of diabetes cases treated with diets and oral sugar-reducing drugs at the age 75 and older is 4.3 % in men and 5.5 % in women, of insulin-treated cases 1.2 and 0.5 %, respectively. The true prevalence

of type II diabetes is however higher and that of type I condition lower than the resultant values; this is explained by a frequent prescription of insulin to elderly patients with type II diabetes because of complications or concomitant diseases.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1993

УДК 616.379-008.64-07:616.121-008.1

И. И. Дедов, В. И. Маколкин, А. Л. Сыркин, Г. А. Мельниченко, И. Г. Аллилуев, В. Д. Вахляев, В. В. Петрий, Л. Ю. Чурганова, М. Б. Печерская, Г. А. Романовская, Т. Е. Чазова, И. К. Соловьян, Ю. И. Слащук

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Кафедра внутренних болезней № 1 (зав.— проф. В. И. Маколкин) лечебного факультета Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Эндокринологический научный центр (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва, кафедра эндокринологии (зав.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

В современной кардиологической литературе достаточно широко обсуждается вопрос о поражении сердца при сахарном диабете (СД), поскольку общеизвестна высокая смертность больных СД от проявлений сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на достаточно большое количество публикаций, проблему нельзя считать полностью решенной; единство взглядов на причины и характер поражения сердца при СД отсутствует.

Что касается СД II типа, то среди исследователей превалирует мнение о раннем развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений при СД, что и обуславливает высокую смертность среди пациентов этой группы [3, 10, 12]. Остается неясным вопрос о роли поражения мелких дистальных артерий сердца в развитии ИБС и ее осложнений при СД.

Заслуживает специального изучения вопрос о специфическом для СД поражении артерий миокарда и его роли в развитии так называемого «диабетического сердца» при СД I типа у молодых пациентов без ИБС. Диагностика и лечение «диабетического сердца» (диабетической кардиомиопатии или миокардиодистрофии, последнее название, по нашему мнению, наиболее точно) привлекают все большее внимание исследователей [2, 8], поскольку, протекая без яркой клинической симптоматики, эта патология тем не менее способна стать, по мнению ряда авторов, одной из причин внезапной смерти больных СД или привести к развитию недостаточности кровообращения [3]. Л. И. Левина и соавт. [2] считают, что наиболее ранним признаком поражения сердца при СД является снижение функции диастолического расслабления миокарда, затем развивается дилатация полости левого желудочка и уменьшается амплитуда сердечных сокращений.

Специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла в сердечной мышце гистологически характеризуется утолщением базальной мембраны капилляров, венул и артериол, пролиферацией эндотелия, появлением аневризм [3].

Задачей настоящего исследования явились изучение функционального состояния миокарда у больных СД I типа молодого возраста без сопутствующей ИБС, инструментальное подтверждение

нарушений сократительной функции миокарда в условиях селективного нагрузочного теста — чреспищеводной электростимуляции сердца (ЧПЭСС).

Материалы и методы

Всего обследовано 49 человек. В I-ю группу были включены 19 пациентов с СД I типа (13 мужчин и 6 женщин) в возрасте 17—36 лет (в среднем $22 \pm 1,7$ года). Давность заболевания составила от 0 лет (впервые выявленный СД) до 20 лет (в среднем $11 \pm 1,2$ года). Все пациенты в период обследования находились в состоянии компенсации, получали препараты инсулина. Признаки диабетической ретинопатии II—III степени имели место у всех больных, дистальная полинейропатия — у 78 %.

Во 2-ю (контрольную) группу вошли 30 пациентов с нейрциркуляторной дистонией — НЦД (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 16 до 42 лет (в среднем $29 \pm 0,7$ года). Пациенты с НЦД избраны нами в качестве контроля, поскольку исследованиями предыдущих лет убедительно доказано, что какие-либо нарушения сократительной функции миокарда у них отсутствуют [1, 5, 7]. Диагноз НЦД поставлен на основании разработанных нами и описанных ранее критериев [4].

Нагрузочный тест ЧПЭСС выполняли по описанной ранее методике [1, 5]. Стимуляцию осуществляли с помощью пищеводного биполярного электрода собственной конструкции и кардиостимулятора СТИКАР-30, разработанного на кафедре электроники Московского инженерно-физического института под руководством проф. И. А. Дубровского. В исследование включены только больные, которым тест ЧПЭСС выполнен полностью, т. е. достигнута субмаксимальная для возраста больного частота сердечных сокращений (ЧСС).

Исследование доплеркардиограммы (ДКГ) проводили с помощью импульсной ДКГ-приставки к аппарату «Ultra-tagk-8» фирмы АТ (США). Ультразвуковой датчик, работающий в режиме «duplex», устанавливали в яремную ямку, получали изображение восходящего отдела аорты и под контролем кривой скорости потока располагали стробируемый объем параллельно потоку, после чего фиксировали максимальную скорость потока в аорте (V_{\max}) и время изгнания (ВИ), рассчитывали отношение $V_{\max}/\text{ВИ}$. В конце каждой ступени нагрузки теста ЧПЭСС, помимо ЭКГ, регистрировали кривую ДКГ.

В наших предыдущих исследованиях было показано [6, 7], что величина отношения $V_{\max}/\text{ВИ}$ адекватно отражает сократительную функцию миокарда левого желудочка, установлена высокая степень ее корреляции с эхокардиографическим параметром V_C ($r=81$, $p<0,001$). Уменьшение отношения $V_{\max}/\text{ВИ}$ ниже предельной относительной погрешности метода (на 5 % и более) от максимально достигнутого в ходе исследования уровня данного показателя считали признаком ухудшения сократительной функции миокарда левого желудочка, а нагрузочную ДКГ — положительной [5—7].

Результаты и их обсуждение

ДКГ как в покое, так и при нагрузке была хорошего качества у всех больных, кривая ДКГ приемлема для выполнения расчетов.

В ходе нагрузочного теста ЧПЭСС у всех пациентов обеих групп не выявлено ишемической депрессии сегмента S—T на ЭКГ, т. е. тест был явно отрицательным, что в совокупности с клинико-лабораторными показателями и с учетом возраста больных свидетельствует о явном отсутствии ИБС у всех обследованных обеих групп.

У всех больных контрольной группы снижения показателя V_{\max}/VI на каждой последующей ступени нагрузки вплоть до достижения субмаксимальной ЧСС не выявлено, что говорит об отсутствии нарушений сократительной способности миокарда и позволяет использовать эту группу больных в качестве контроля.

При анализе скоростных показателей пациентов 1-й группы отмечена их достоверная динамика. При этом если динамика средних величин была не очень выраженной ($V_{\max}/VI_{\text{исх}}=401,5 \pm 10,2 \text{ см/с}^{-2}$; $V_{\max}/VI_{\max}=397,0 \pm 10,9 \text{ см/с}^{-2}$), то прирост или уменьшение этих показателей в процессе выполнения теста, выраженные в процентах, позволили получить демонстративные данные. Так, у 15 из обследованных пациентов 1-й группы отмечено достоверное снижение скоростных показателей на 5,4—60,3 % (в среднем $32,5 \pm 0,3 \%$), у остальных они или изменялись в пределах погрешности метода, или не изменялись вообще. Обращали на себя внимание данные, полученные у 2 больных: несмотря на премедикацию атропином, у них на низких значениях ЧСС (120—125 в 1 мин) возникла атриовентрикулярная блокада с периодами Венкебаха, что явно свидетельствует о скрытом дефекте проводящей системы. Возможно, он развился на фоне длительного течения СД — не менее 9 лет.

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о явном снижении сократительной способности миокарда у пациентов с СД I типа на фоне проведения нагрузочного теста. Как указывалось выше, возможности примененных методов исследования заставляют рассматривать выявленные изменения как безусловно достоверные. Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей, также отмечавших снижение сократимости сердца при СД [2, 8, 10]. Вместе с тем нельзя не отметить и некоторые различия. Так, в отличие от других авторов ни у одного из наших пациентов мы не наблюдали клинически значимых признаков недостаточности кровообращения, увеличения размеров камер сердца, признаков снижения диастолического расслабления [2, 10, 12]. У части пациентов отмечались боли в области сердца типа кардиалгии, однако этот симптом выявлялся не чаще, чем при НЦД, и не заслуживает в данном случае специального анализа.

Представляет интерес обсуждение причин выявленных изменений, клинико-инструментальных и анамнестических параллелей, а также отличий полученных нами результатов от представленных в литературе. В наших исследованиях обращала на себя внимание явная связь длительности заболевания СД с наличием изменений сократимости

миокарда. За исключением 3 больных, у всех обследованных, у которых имело место снижение сократимости миокарда, длительность заболевания была не менее 10 лет, в отдельных случаях — 20—21 год. Возможно, временной фактор играет определенную роль в развитии диабетической ангиопатии и поражения миокарда. Анализ клинико-анамнестических данных позволяет предположить, что безусловное значение имеют тяжесть СД, длительность периодов компенсации, адекватность проводимой терапии.

Что касается отличий наших данных от представленных ранее, то можно, по-видимому, выделить ряд причин этого. Многое зависит от подбора больных. Не подвергая сомнению данные других авторов, отметим, что мы отбирали пациентов, у которых наличие ИБС абсолютно исключено, учитывая возраст, клинические проявления, достоверность примененных нагрузочных и других тестов. Возможно, выявленное другими авторами снижение диастолического расслабления миокарда было связано с наличием сопутствующих заболеваний, поскольку известно, что этот признак свойствен артериальной гипертензии, атеросклеротическому кардиосклерозу [9, 11]. То же можно сказать и об отсутствии увеличения камер сердца у обследованных нами больных.

Специальный анализ диастолических скоростных показателей не входил в нашу задачу, он явится предметом дальнейших исследований. Возможно, длительность анамнеза и адекватность терапии играют определенную роль и в отсутствие явных признаков недостаточности кровообращения.

Таким образом, не вызывает сомнения тот факт, что при СД I типа наряду с другими органами поражается и сердечная мышца, что подтверждается при инструментальном исследовании.

Выводы

1. При СД I типа развивается специфическое для этого заболевания поражение сердечной мышцы, выражающееся в снижении сократительной способности миокарда на фоне селективного нагрузочного теста ЧПЭСС.

2. Отсутствие в нашем исследовании клинически значимых признаков недостаточности кровообращения свидетельствует о том, что диабетическая миокардиодистрофия в своем развитии претерпевает определенные клинические стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов С. Г. Применение чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия в диагностике ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
2. Левина Л. И., Сомова Л. В., Соколова Н. В. и др. // Клини. мед.— 1986.— № 5.— С. 72—76.
3. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет.— М., 1987.— С. 285.
4. Маколкин В. И., Аббакумов С. А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике.— М., 1985.
5. Петрий В. В. Значение чреспищеводной электростимуляции сердца для диагностики ишемической болезни сердца и подбора медикаментозной антиангинальной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1988.
6. Чурганова Л. Ю. // Кардиология.— 1988.— № 7.— С. 25—28.

7. Чурганова Л. Ю. Применение метода импульсной доплер-кардиографии для оценки параметров центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
8. Aizacsinen K. E. G., Kaistinen H. J. et al. // Diabet. Care. — 1989. — Vol. 12. — P. 159—161.
9. Benjamin E. J., Levy D., Anderson R. M. // Amer. J. Cardiol. — 1992. — Vol. 70. — P. 508—515.
10. Kannel W. B., Hjotland H., Castell W. P. // Ibid. — 1974. — Vol. 34. — P. 39—44.
11. Seasson Z., Rasooly J., Chow C. V. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 69. — P. 1629—1634.
12. Rubler S., Olugash J., Jucoglu J. Z. et al. // Ibid. — 1972. — Vol. 30. — P. 595—602.

I. I. Dedov, V. I. Makolkin, A. L. Syrkin, G. A. Melnichenko, I. G. Alliluyev, V. D. Vakhlyayev, V. V. Petrii, L. Yu. Churganova, M. B. Pecherskaya, G. A. Romanovskaya, T. Ye. Chazova, I. K. Solovyan, Yu. I. Slaschuk — MYOCARDIAL FUNCTION IN DIABETICS WITH TYPE I CONDITION

Myocardial contractility was examined in patients with type I diabetes mellitus without coronary disease by selective tolerance test with transesophageal heart stimulation using dopplercardiography. Nineteen diabetics aged 17 to 36 with the disease duration from 0 to 20 years were examined. Maximal ejection time before and after the test was assessed. The findings indicate impaired myocardial contractility in the examinees, though clinical signs of manifest circulation insufficiency were undetectable in all the patients. The authors come to a conclusion on the significance of diabetes duration and severity in development of myocardial injury.

Поступила 22.02.93

© Ю. И. СУНЦОВ, С. В. КУДРЯКОВА, 1993

УДК 616.379-008.64-036.2-07

Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (10-ЛЕТНЕЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Эндокринологический научный центр РАМН (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов), Институт диабета (дир.— проф. М. И. Балаболкин), лаборатория эпидемиологии сахарного диабета (руководитель — канд. мед. наук Ю. И. Сунцов), Москва

В последние годы пристальное внимание диабетологов привлекают вопросы распространенности сахарного диабета (СД) и факторов, определяющих ее уровень. Интерес к этой проблеме обусловлен рядом причин, наиболее существенными из которых являются рост заболеваемости СД как у нас в стране, так и за рубежом, и значительный социально-экономический ущерб, связанный с этим заболеванием.

Систематические исследования распространенности и частоты СД, проводимые в 70-х годах во многих странах, позволили в определенной мере оценить заболеваемость диабетом в целом, без дифференциации его на инсулинзависимый (ИЗСД) и инсулиннезависимый (ИНЗСД). Позже было установлено, что показатели распространенности ИЗСД и ИНЗСД различаются как внутри одной страны, так и между странами [1, 8]. Различия в распространенности того или иного типа СД внутри страны определяются многими факторами. Например, этнической принадлежностью обследуемой популяции, воздействием средовых факторов, большой распространенностью ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, характером питания и др. [1, 6—9].

В оценке эпидемиологических процессов особое значение придается изучению динамики показателей распространенности диабета, факторов, определяющих ее темпы. Анализ динамики показателей позволяет оценить эпидемиологическую ситуацию в исследуемом регионе, направление изменения эпидемиологических условий и эффективность проводимых профилактических мероприятий.

В связи с изложенным задачей настоящего исследования явилось изучение динамических показателей распространенности ИНЗСД среди мужчин и женщин трудоспособного возраста, проживающих в Москве, за 10-летний период наблюдения.

Материалы и методы

Обследована случайная репрезентативная выборка мужчин и женщин 20—69 лет, проживающих в одном из административных районов Москвы, из 2468 человек (1225 мужчин и 1243 женщины). Первичный скрининг был проведен в 1979 г., повторный — через 10 лет, в 1989 г. Обследование проводили утром натощак, после 12-часового голодания. Состояние углеводного обмена оценивали с помощью стандартного перорального теста толерантности к глюкозе (ТТГ). Уровень гликемии определяли натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы с помощью глюкометра фирмы «Ames» (США). Контроль качества исследования гликемии осуществляли с помощью стандартных растворов с низким, средним и высоким содержанием глюкозы. Результаты ТТГ оценивали согласно критериям ВОЗ [1]. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием методов анализа динамических рядов, при этом достоверность полученных различий оценивали с учетом экстраполяции результатов исследования на все население района.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что общая распространенность ИНЗСД в наблюдаемой популяции увеличилась с 2,74 % в 1979 г. до 3,08 %

Таблица 1

Распространенность ИНЗСД среди мужчин и женщин 20—69 лет на первом (в 1979 г.) и заключительном (в 1989 г.) скрининге

Возрастная группа, годы	Распространенность, %					
	м.			ж.		
	1979 г.	1989 г.	p	1979 г.	1989 г.	p
20—29	0,44	0,56	<0,05	0,42	0,51	<0,05
30—39	0,81	1,08	<0,02	0,73	0,93	<0,01
40—49	1,51	1,57	>0,1	2,41	2,56	<0,02
50—59	2,40	3,29	<0,01	5,07	5,26	<0,05
60—69	4,58	5,61	<0,01	9,09	9,43	<0,01
20—69	1,94	2,42	<0,01	3,54	3,73	<0,01

Таблица 2

Динамические показатели (в %) распространенности ИНЗСД среди мужчин 20—69 лет и в общей группе за период с 1979 по 1989 г.

Возрастная группа, годы	Абсолютный прирост	Темп прироста	Темп роста
20—29	0,12	27,2	127,0
30—39	0,27	33,3	133,3
40—49	0,06	3,9	103,9
50—59	0,89	37,1	137,1
60—69	1,03	22,5	122,5
20—69	0,48	24,7	124,7
20—69	0,34	12,4	112,4

в 1989 г. ($p < 0,001$). К сожалению, в доступной нам литературе мы не нашли работ, в которых приводились бы результаты проспективного изучения распространенности ИНЗСД. Есть лишь указания на то, что распространенность этого типа диабета значительно варьирует: в развитых странах она колеблется от 2 до 5 % [1, 9], в некоторых этнических группах достигает 11—35 % [1, 6, 8].

Изучая распространенность ИНЗСД в различных возрастно-половых группах, мы получили следующие результаты (табл. 1). Распространенность ИНЗСД среди мужчин в 1979 и 1989 гг. во всех возрастных группах увеличивалась с возрастом, достигая максимума в группе 60—69 лет. При этом за период наблюдения статистически достоверное увеличение показателей распространенности ИНЗСД среди мужчин выявлено во всех возрастных группах, за исключением группы 40—49 лет. Аналогичные результаты получены исследователями в Швеции [4] и Израиле [5].

Анализ динамики показателей (табл. 2) позволил выявить некоторые особенности изменения распространенности ИНЗСД в различных возрастных группах мужчин. Так, средний абсолютный прирост распространенности диабета на 10 лет жизни в популяции мужчин за период наблюдения составил 0,48 %, показатели темпа прироста и темпа роста составили соответственно 24,7 и 124,7 %. При этом в группах 30—39, 50—59 и 60—69 лет показатели абсолютного прироста, темпа прироста и темпа роста были наиболее высокими. В группе 40—49 лет эти показатели были низкими и составили соответственно 0,06, 3,97 и 103,9 %.

При проспективном изучении распространенности ИНЗСД среди женщин (см. табл. 1) также

Таблица 3

Динамические показатели (в %) распространенности ИНЗСД среди женщин 20—69 лет за период с 1979 по 1989 г.

Возрастная группа, годы	Абсолютный прирост	Темп прироста	Темп роста
20—29	0,09	21,4	121,4
30—39	0,20	21,5	127,4
40—49	0,15	6,2	106,2
50—59	0,19	3,7	103,7
60—69	0,34	3,7	103,7
20—69	0,19	5,4	105,4

выявлено достоверное повышение ее уровня. Как и у мужчин, наиболее высокая распространенность диабета была отмечена в возрастных группах 50—59 и 60—69 лет. Однако в целом по группе у женщин рост уровня распространенности диабета к 1989 г. был менее выраженным, чем у мужчин (табл. 3). Так, абсолютный прирост распространенности ИНЗСД за 10 лет у женщин 20—69 лет составил всего лишь 0,19 %, темп прироста и темп роста — соответственно 5,4 и 105,4 %. Показатели динамики распространенности диабета в возрастных группах также были несколько ниже, чем у мужчин. Сравнение уровня распространенности ИНЗСД в одних и тех же возрастных группах мужчин и женщин на первом в 1979 г. и заключительном в 1989 г. скрининге показало, что и в том, и другом случае он был достоверно выше у женщин в возрасте 40—49, 50—59 и 60—69 лет, в то время как в возрастных группах 20—29 и 30—39 лет этих различий не отмечалось (см. табл. 1). В целом среди женщин распространенность ИНЗСД как в 1979 г., так и в 1989 г. была достоверно выше, чем среди мужчин.

Эти данные несколько отличаются от результатов исследований, проведенных в Финляндии и в Израиле. В частности, в Финляндии [2] не обнаружено достоверных различий в распространенности ИНЗСД среди мужчин и женщин. В Израиле распространенность ИНЗСД среди женщин оказалась меньше, чем среди мужчин [5]. В то же время в США выявлено преобладание распространенности ИНЗСД среди женщин [3]. Обнаруженные различия в распространенности ИНЗСД авторы объясняют большей распространенностью факторов риска в популяции женщин США. Однако это предположение требует соответствующих исследований.

Таким образом, проведенное нами проспективное исследование позволило установить наличие положительной динамики в распространенности ИНЗСД, а также ряд таких особенностей, как более низкие у женщин по сравнению с мужчинами показатели абсолютного прироста, темпы прироста и темпа роста при более высоких показателях его распространенности.

Выводы

1. В ходе 10-летнего проспективного наблюдения обнаружено достоверное повышение уровня распространенности ИНЗСД как среди мужчин, так и среди женщин 20—69 лет.

2. Распространенность ИНЗСД среди женщин была достоверно выше, чем среди мужчин того же возраста.

3. Особенностью распространенности ИНЗСД среди женщин были также более низкие, чем у мужчин, показатели динамики ее уровня. У мужчин, наоборот, при достоверно более низком уровне распространенности ИНЗСД отмечены более высокие, чем у женщин, показатели ее динамики.

4. При сохранении данной тенденции в последующем возможно нивелирование половых различий в распространенности ИНЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет (Доклад исследовательской группы ВОЗ. Сер. техн. докл. 727). — М., 1987. — С. 26—32.

2. Cederholm J. // Uppsala J. med. Sci.— 1985.— Vol. 90.— P. 201—227.
3. Harris M. I., Hadden W. C., Knowler W. C., Bennett P. H. // Diabetes.— 1987.— Vol. 36.— P. 523—534.
4. Oholson L., Larsson B., Eriksson H. et al. // Diabetologia.— 1987.— Vol. 30.— P. 386—393.
5. Stern E., Blan J., Rusecki Y. et al. // Diabetes.— 1988.— Vol. 37.— P. 297—302.
6. Taylor R. J., Bennett P., Legonidec G. et al. // Diabet. Care.— 1983.— Vol. 6.— P. 334—340.
7. Turner R. C., Mann J. I., Holman R. R. et al. // Diabet. Med.— 1988.— Vol. 5.— P. 154—159.
8. Zimmet P. Z., King H. // Proc. Nutr. Soc. Aust.— 1982.— Vol. 7.— P. 69—75.
9. Zimmet P. Z. // Clin. Diabet.— 1983.— Vol. 5.— P. 11—14.

Поступила 17.02.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-07:616.154:577.175.722

М. М. Шагаева, И. А. Собенин, Л. С. Славина, А. Н. Орехов

АТЕРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

ЭНЦ (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, КНЦ (дир.— акад. РАМН Е. И. Чазов) РАМН, Москва

Для сахарного диабета (СД) характерно преждевременное развитие атеросклеротических поражений сосудов, что обуславливает высокую степень инвалидизации и смертности больных [5]. Причина ускоренного развития атеросклероза при СД не установлена. Ряд авторов придерживаются так называемой «инсулиновой» гипотезы, считая, что гиперинсулинемия является основным фактором, способствующим развитию атеросклероза [12, 13]. В многочисленных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что повышенный уровень эндогенного инсулина является независимым фактором риска атеросклероза [3]. Выявлено атерогеноподобное действие инсулина на артерии экспериментальных животных [11]. В то же время в других исследованиях атерогенного действия инсулина не обнаружено [6, 7]. Таким образом, роль инсулина в атерогенезе не выяснена окончательно. Особый интерес представляет изучение влияния экзогенного инсулина на развитие атеросклероза у больных СД I типа, постоянно получающих инъекции инсулина.

Основным проявлением ранних атеросклеротических изменений является накопление липидов в клетках сосудистой стенки. В 1985 г. А. Orzechov и соавт. [9] предложили в качестве экспериментальной модели атеросклероза первичную культуру гладкомышечных клеток интимы аорты человека. На этой модели было показано, что сыворотка крови больных коронарным атеросклерозом в отличие от сыворотки крови здоровых лиц обладает атерогенностью, т. е. способностью вызывать накопление липидов в культивируемых клетках [2]. Позднее в исследовании на культуре мышечных перитонеальных макрофагов было установлено, что у больных СД I и II типа сыворотка крови также вызывает накопление внутриклеточных липидов, даже если отсутствует сопутствующий коронарный атеросклероз [10].

Цель данной работы — изучение влияния экзогенного инсулина на атерогенный потенциал сыворотки крови больных СД I типа. Исследо-

Yu. I. Suntsov, S. V. Kudryakova — TIME COURSE OF NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS PREVALENCE: A TEN-YEAR PROSPECTIVE ANALYSIS

Carbohydrate metabolism was tested in 2468 subjects (male and female) aged 20 to 69 living in one of Moscow districts by means of standard oral glucose tolerance test. Primary screening was carried out in 1979, repeated in 1989. The results indicate an evident increase in the incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus both among men and women. The disease incidence in women was reliably higher than in age-matched men. Prevalence of the condition among women was characterized by a lower, in comparison with that among men, parameters of its time course.

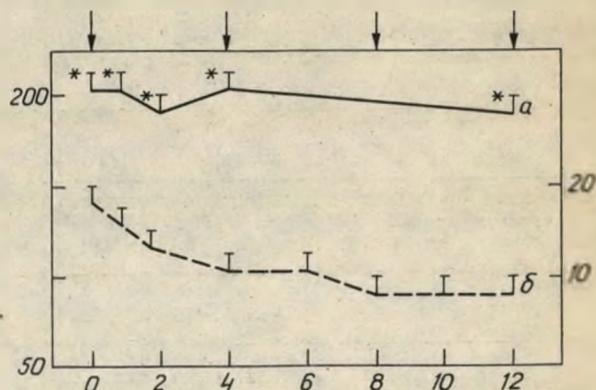
ваны зависимость атерогенного потенциала сыворотки крови больных СД I типа от суточной дозы инсулина и длительности его применения и влияние экзогенного инсулина на основные атеросклеротические проявления в тканевых культурах — содержание внутриклеточного холестерина (ХС) в культивируемых клетках и их пролиферативную активность.

Материалы и методы

Обследованы больные СД I типа. Диагноз был подтвержден данными анамнеза заболевания, клинического обследования, при необходимости результатами исследования базальной и стимулированной секреции С-пептида. Больные находились в состоянии удовлетворительной компенсации, о чем судили по содержанию гликозилированного гемоглобина HbA1c в крови.

Атерогенность сывороток крови в зависимости от дозы инсулина исследовали у 41 больного СД I типа в возрасте 16—50 лет (20 женского, 21 мужского пола) и у 34 детей с СД I типа в возрасте 5—15 лет (15 девочек, 19 мальчиков).

Длительность заболевания у взрослых больных в среднем составила $9,7 \pm 1,2$ года. Средний уровень HbA1c был равен



Содержание сахара в крови и атерогенность сыворотки крови больных с вновь выявленным СД I типа в первый день назначения инсулина.

По оси абсцисс — время, ч; по оси ординат: слева — атерогенность сыворотки крови, % от контроля (a), справа — содержание сахара в крови, ммоль/л (б). Стрелки — введение инсулина. Звездочка — достоверное отличие показателя от контроля.

Таблица 1

Отсутствие влияния инсулина на содержание внутриклеточного ХС в перитонеальных макрофагах и гладкомышечных клетках аорты человека и на включение меченого тимидина в ДНК ядер гладкомышечных клеток

Концентрация инсулина в МПМ, мкд/мл	Содержание внутриклеточного ХС в МПМ, мкг/мг клеточного белка	Концентрация инсулина в ГК, мкд/мл	Содержание внутриклеточного ХС в ГК, мкг/мл клеточного белка	DPM/мкг клеточного белка
0	88±5	0	39±2	36±2
10	90±3	10 ³	40±1	40±2
10 ²	93±4	10 ⁴	40±2	38±1
10 ³	89±4	10 ⁵	40±1	34±1
10 ⁴	91±1	10 ⁶	38±2	39±3

Примечание. МПМ — мышинные перитонеальные макрофаги; ГК — гладкомышечные клетки.

7,0±0,5 % (норма 5,2±0,1 %), ХС — 4,6±0,2 ммоль/л (норма 4,4±0,2 ммоль/л), триглицеридов — 1,3±0,1 ммоль/л (норма 1,2±0,9 ммоль/л). В группе взрослых было 3 человека с впервые выявленным СД I типа (длительность диабета не более 2 мес).

Среди больных детей по длительности заболевания были выделены 2 группы: 1-я — заболевшие недавно (20 больных с длительностью заболевания 1,8±0,2 года); 2-я — длительно болеющие (14 детей с длительностью заболевания 7,5±0,6 года). Средний возраст составил в 1-й группе 9,9±±0,6 года, во 2-й — 12±0,7 года. Средний уровень фруктозамина был равен в этих группах соответственно 21±0,7 и 18±±0,4 ммоль/л (норма 17,2±0,5 ммоль/л).

При проведении экспериментальной части работы использовали кровь 16 больных СД I типа в возрасте 40—50 лет (8 мужчин, 8 женщин).

Для исследования влияния экзогенного инсулина на рост и пролиферацию клеток применили культуры перитонеальных макрофагов мышей и гладкомышечных клеток интимы аорты человека.

С целью выделения перитонеальных макрофагов использовали мышей линии Balb/C [1]. Перитонеальный смыв центрифугировали, клеточный осадок ресуспендировали в ростовой среде 199, содержащей 10 % бычьей фетальной сыворотки (БФС) и антибиотиков. Клетки помещали в стерильную тест-систему в концентрации 200 000/см², затем инкубировали при 37 °С в течение 3 ч в СО₂-инкубаторе с влажностью 100 %. После смены среды к клеткам добавляли бычий кристаллический инсулин («Sigma», США) в концентрациях 10, 10², 10³ и 10⁴ мкд/мл и клетки инкубировали 4 ч. Атерогенность сывороток крови определяли по накоплению внутриклеточного ХС при инкубации перитонеальных макрофагов в среде 199, содержащей 10 % сыворотку и инсу-

Таблица 2

Отсутствие влияния инсулина на атерогенный эффект сыворотки в мышинных перитонеальных макрофагах (M±m)

№ сыворотки	Концентрация инсулина, мкд/мл среды				
	0	10	10 ²	10 ³	10 ⁴
содержание внутриклеточного ХС, % от контроля					
1	109±2	100±3	103±5	102±1	109±2
2	106±8	112±4	110±6	109±7	115±5
3	117±8	121±8	119±8	116±7	117±8
4	119±8	115±5	113±5	113±5	119±8
5	108±2	110±2	111±3	109±2	108±2
6	135±8	130±10	124±6	130±9	135±8
7	164±7*	150±8*	159±2*	162±8*	164±7*
8	165±5*	169±6*	170±5*	171±7*	165±5*
9	164±17*	170±12*	169±16*	165±13*	164±17*
10	149±9*	155±14*	158±13*	149±8*	145±8*
11	189±14*	199±18*	201±16*	203±18*	189±14*
12	235±19*	230±15*	239±12*	241±21*	235±19*

* Достоверное накопление внутриклеточного ХС (p<0,05).

Таблица 3

Отсутствие влияния инсулина на атерогенный эффект сыворотки в гладкомышечных клетках аорты человека (M±m)

№ сыворотки	Концентрация инсулина, мкд/мл среды				
	0	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶
Содержание внутриклеточного ХС, % от контроля					
1	100±9	105±4	108±9	103±5	110±6
2	102±8	105±5	109±4	110±5	108±9
3	160±9*	160±15*	164±16*	171±12*	172±11*
4	190±11*	189±12*	200±13*	199±12*	189±10*

* Достоверное отличие от контроля (p<0,05).

лин в концентрациях 10, 10², 10³ и 10⁴ мкд/мл, в течение 4 ч. Контрольные клетки культивировали в среде 199 с 10 % БФС без инсулина.

Гладкомышечные клетки интимы аорты человека выделяли из не пораженной атеросклерозом аорты человека с помощью коллагеназы и культивировали в среде 199 с 10 % БФС. На 7-й день культивирования добавляли ³H-тимидин в концентрации 0,015 мкСи/мл и инсулин в концентрациях 10³, 10⁴, 10⁵ и 10⁶ мкд/мл. Атерогенный эффект сывороток определяли по накоплению внутриклеточного ХС при инкубации клеток в среде 199, содержащей 10 % сыворотку больных, ³H-тимидин и инсулин в указанных выше концентрациях. Контрольные клетки культивировали в среде 199 с 10 % БФС, ³H-тимидином без добавления инсулина.

Содержание внутриклеточного ХС определяли с помощью наборов «Boehringer Mannheim» (ФРГ) [4]. Клеточный белок исследовали по Lowry [8].

Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (двусторонний t-тест Стьюдента).

Результаты и их обсуждение

Средний уровень атерогенности у взрослых составлял 167±10 % от контроля (p<0,05), средняя доза инсулина — 29,7±3,0 ед. в день, у детей — соответственно 160±11 % (p<0,05) и 29,9±3,0 ед. в день. Не выявлено корреляции атерогенности сыворотки крови с дозой инсулина (p>0,1) и с длительностью его применения (p>0,1).

Кроме того, исследовали влияние впервые назначенной инсулинотерапии на атерогенные свойства сыворотки крови у 3 больных с вновь выявленным СД I типа. Инсулинотерапия была интенсивной. Первое введение инсулина (6—8 ед.

Таблица 4

Влияние сыворотки крови и экзогенного инсулина на включение меченого тимидина ядрами гладкомышечных клеток аорты человека

№ сыворотки	Концентрация инсулина, мкд/мл				
	0	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶
DPM/мкг клеточного белка					
1	16±3	12±4	16±5	18±9	20±2
2	18±3	15±2	16±1	13±1	14±2
3	12±2	15±2	15±4	17±2	18±5
4	26±5*	28±3*	35±4*	34±2*	30±4*
Контроль	16±3				

* Достоверное повышение включения меченого тимидина ядрами клеток (p<0,05).

астрапид НМ, Дания) было внутривенным капельным. Последующие подкожные инъекции инсулина короткого действия (8—12 ед.) проводили под контролем уровня сахара в крови каждые 3—4 ч (вторая инъекция была сделана через 10 мин после внутривенного введения инсулина). На следующий день больные были переведены на 4-разовый режим инсулинотерапии с введением инсулина короткого действия перед завтраком, обедом, ужином и инсулина пролонгированного действия (Humulin N, США) на ночь. Уровни атерогенности сыворотки крови определяли в первый день инсулинотерапии через 5, 30 мин, 2, 6 и 12 ч после назначения инсулина, а также на 2, 7 и 21-й дни инсулинотерапии. У всех 3 больных до начала инсулинотерапии имелся выраженный атерогенный потенциал, что проявлялось в 1,6—2,2-кратном накоплении ХС в культивируемых макрофагах. В течение первых 12 ч инсулинотерапии (средняя доза 44 ± 3 ед. в день) атерогенность сыворотки крови не изменялась, уровень сахара в крови снизился с $20,0 \pm 0,2$ до $10,5 \pm 0,1$ ммоль/л (см. рисунок). В последующие 3 нед инсулинотерапии (средняя доза 32 ± 3 ед. в день) атерогенность сыворотки крови не изменялась.

Таким образом, атерогенность сыворотки крови больных СД I типа как у взрослых, так и у детей не коррелирует с дозой инсулина и длительностью его применения. Назначение инсулина больным с вновь выявленным СД I типа не влияет на атерогенный потенциал сыворотки крови.

Данные, полученные в клинике, были подтверждены в эксперименте. На этом этапе работы исследовали влияние инсулина на рост и пролиферацию клеток в тканевых культурах. Изучали также влияние экзогенного инсулина на атерогенный потенциал сыворотки крови больных СД I типа.

Добавление инсулина в культуральную среду в концентрациях, указанных в табл. 1, не влияло на содержание общего ХС в перитонеальных макрофагах и гладкомышечных клетках интимы аорты человека. Не отмечено и влияния на включение меченого тимидина в ДНК ядер клеток (см. табл. 1).

Было исследовано влияние сыворотки крови 12 больных СД I типа на содержание внутриклеточного ХС в перитонеальных макрофагах. 6 сывороток влияли на содержание внутриклеточного ХС, т. е. увеличивали на 50—80 % содержание общего ХС в клетках, остальные оказались неатерогенными. Добавление в культуральную среду одновременно с исследуемыми сыворотками экзогенного инсулина (бычий кристаллический, «Sigma», США) ни в одном случае не влияло на атерогенный эффект сыворотки (табл. 2).

Было исследовано влияние 4 сывороток крови больных СД I типа на содержание ХС в гладкомышечных клетках аорты человека и на включение ^3H -тимидина клетками. 2 сыворотки не влияли на содержание внутриклеточного ХС, 2 другие повышали на 50—80 % общий ХС в клетках, т. е. оказались атерогенными. Добавление инсулина одновременно с исследуемыми сыворотками ни в одном случае не влияло на атерогенный эффект (табл. 3). Неатерогенные сыво-

ротки не увеличивали включение меченого тимидина в гладкомышечные клетки. Из 2 атерогенных сывороток одна вызывала увеличение включения ^3H -тимидина (ДРМ/мкг клеточного белка), другая не вызывала (табл. 4). Добавление инсулина не влияло на включение ^3H -тимидина.

Таким образом, инсулин не влиял на содержание внутриклеточного ХС в культивируемых клетках и их пролиферативную активность (на включение меченого тимидина в ДНК ядер клеток). Половина сывороток вызывала накопление ХС в перитонеальных макрофагах мышей и гладкомышечных клетках непораженной интимы аорты человека. Добавление экзогенного инсулина как в физиологических, так и в значительно более высоких концентрациях не влияло на атерогенный эффект сывороток.

Итак, было установлено, что инсулин не влияет на основные атеросклеротические проявления на клеточном уровне — содержание внутриклеточного ХС в культивируемых клетках и их пролиферативную активность. Не влияет он и на атерогенный потенциал сыворотки крови больных СД I типа.

Ранее были проведены экспериментальные исследования на животных по изучению влияния инсулина на развитие атерогеноподобных изменений сосудов. В ряде работ отмечается стимулирующее действие инсулина на рост и пролиферацию культивируемых клеток [11—13]. В то же время мы нашли 2 работы, в которых не выявлено атерогенного действия инсулина [6, 7].

R. Stout [11—13] показал ростстимулирующее действие инсулина на культивируемые гладкомышечные клетки аорты обезьян. T. Ledet [7] объяснил этот эффект нефизиологическими дозами инсулина (10^2 , 10^3 , 10^4 мкед/мл). В других экспериментах R. Stout и соавт. исследовали действие инсулина на рост клеток в культуре содержащей 1 % сыворотку крови больного диабетом. Можно предположить, что инсулин был эффективен в этом случае потому, что до добавления его клетки культивировались в среде с очень низким содержанием сыворотки. T. Ledet, используя более близкие к физиологическим дозы инсулина (2,5—100 мU/мл), не обнаружил усиления роста клеток из меди артерий. G. King и соавт. [6] отметили минимальное стимулирующее влияние инсулина на рост культивируемых эндотелиальных и гладкомышечных клеток аорты и незначительное включение ^3H -тимидина в ДНК ядер эндотелиальных и гладкомышечных клеток аорты, но при этом потребовалась весьма высокая доза инсулина.

Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что инсулин не оказывает непосредственного атерогенного действия на уровне артериальных клеток, т. е. не влияет на содержание внутриклеточных липидов, а также на включение ^3H -тимидина в ДНК ядер клеток. Полученные данные не подтверждают прямую роль экзогенного инсулина в ускоренном формировании атеросклеротических поражений при СД.

По клиническим и экспериментальным данным, экзогенный инсулин не влияет на атерогенность

сыворотки крови больных СД I типа. Вопрос о роли эндогенного инсулина в атерогенезе остается открытым.

Выводы

1. Атерогенность сыворотки крови больных сахарным диабетом (СД) I типа не связана с дозой экзогенного инсулина и длительностью его применения. Назначение инсулина больным с вновь выявленным СД I типа не влияет на атерогенный потенциал сыворотки крови.

2. Инсулин не влияет на рост и пролиферацию клеток в тканевых культурах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berger S. L. // Meth. Enzymol.— 1979.— Vol. 5.— P. 486—494.
2. Chazov E. I., Tertov V. V., Orekhov A. N. // Lancet.— 1988.— Vol. 2.— P. 595.
3. Ducimetiere P., Eschwege E., Papoz L. et al. // Diabetologia.— 1980.— Vol. 19.— P. 205—210.
4. Hara A., Radin N. S. // Analyt. Biochem.— 1978.— Vol. 90.— P. 420.
5. Kannell W. B., McGee D. L. // Diabet. Care.— 1979.— Vol. 2.— P. 920—926.
6. King G. L., Buzney S. M., Kahn R. C. et al. // J. clin. Invest.— 1983.— Vol. 71.— P. 974—979.
7. Ledet T. // Diabetes.— 1976.— Vol. 25.— P. 1011—1018.
8. Lowry G. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. // J. biol. Chem.— 1951.— Vol. 193.— P. 265—275.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.379-008.64-06:618.3]-67:[618.33+616-053.31]-037

В. А. Петрухин, М. В. Федорова, Ю. А. Князев, И. П. Ларичева, С. А. Витушко, Ю. Б. Котов, В. Л. Гришин

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ГОРМОНОВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир.— проф. В. И. Краснопольский)

Диспансерное наблюдение за больными сахарным диабетом (СД) и современные методы инсулинотерапии привели к некоторому улучшению компенсации данного заболевания в популяции, вследствие чего стало возможным вынашивание беременности у женщин с более тяжелыми формами СД. Однако частота осложнений СД и беременности остается высокой, они трудно поддаются коррекции и требуют индивидуального ведения беременной.

С первых дней гестации СД оказывает отрицательное влияние на плод и приводит к выраженным нарушениям его внутриутробного развития (диабетическая фетопатия, внутриутробная инфекция, пороки развития и др.), высокой постнатальной заболеваемости и смертности [1, 3, 8, 10]. Достижение нормогликемии в процессе беременности не исключает полностью развития данных осложнений [2, 6] в связи с изменениями структуры и функции плаценты.

Для предупреждения развития акушерских осложнений и осложнений СД необходимы прогноз и ранняя диагностика нарушения фетоплацентарного комплекса (ФПК), своевременное начало лечения.

В акушерской практике проводится поиск адек-

9. Orekhov A. N., Tertov V. V., Novikov I. D. et al. // Exp. molec. Path.— 1985.— Vol. 41.— P. 117—137.
10. Slavina I. S., Madanat A. V., Pankov Y. A. et al. // New Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 836.
11. Stout R. W., Bierman E. L., Ross R. // Circulat. Res.— 1975.— Vol. 36.— P. 319.
12. Stout R. W. // Diabetologia.— 1979.— Vol. 16.— P. 141—150.
13. Stout R. W. // Lancet.— 1987.— Vol. 1.— P. 1077—1079.

Поступила 02.12.92

M. M. Shagayeva, I. A. Sobenin, L. S. Slavina, A. N. Orekhov —
ATHEROGENIC POTENTIAL OF THE BLOOD SERUM
IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

The task of this research was to study exogenous insulin effect on blood serum atherogenic potential in patients with type I diabetes mellitus. Under study were relationship between blood serum atherogenic potential in diabetics and daily insulin dose and duration of therapy, as well as exogenous insulin effect on the major atherosclerotic manifestations in tissue cultures, such as intracellular cholesterol content in cultured cells and labeled thymidine incorporation in cellular nuclei DNA. Blood serum atherogenicity did not correlate with insulin dose and duration of insulin therapy both in adult patients and children. Insulin prescription to newly detected patients with type I condition did not influence blood serum atherogenic potential. Exogenic insulin did not influence the major atherosclerotic manifestations at the cellular level, namely, on intracellular cholesterol content in cultured cells and these cells proliferative activity; it had no influence on blood serum atherogenic potential of the patients with type I condition.

ватных методов прогнозирования течения и исхода беременности. Эти попытки предпринимались и в отношении больных СД [4, 5, 9, 11]. Однако в большинстве случаев используются критерии прогноза, которые включают в себя либо анамнестические данные без учета характера течения данной беременности, либо результаты обследования беременной и плода, относящиеся к III триместру, что не позволяет скорректировать влияние на плод и улучшить исход беременности. Эффективность прогнозирования и лечебных мероприятий при этом оказывается невысокой.

Целью настоящего исследования явилась разработка индивидуальных прогностических критериев жизнеспособности плода и новорожденного у беременных с инсулинзависимым СД (ИЗСД) на основе изучения уровней гормонов ФПК.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 79 беременных, страдающих ИЗСД. С учетом цели исследования все пациентки были разделены на 2 группы: 1-ю группу составила 41 женщина, беременность у них закончилась рождением живого и жизнеспособного ребенка; во 2-ю группу были включены 38 женщин, беременность у которых закончилась антенатальной, интранатальной гибелью плода или ранней неона-

тальной смертью новорожденных. Для оценки гормонального профиля ФПК были использованы гестационные нормативы уровней гормонов, разработанные в Московском областном НИИ акушерства и гинекологии [7].

При клиническом обследовании учитывали длительность СД, характер его течения, наличие осложнений СД и самой беременности. Состояние плода оценивали по результатам ультразвукового исследования и кардиомониторного наблюдения. При рождении ребенка проводили полное клиническое обследование (состояние сердечно-сосудистой системы, гликемии, гормональной адаптации).

Из лабораторных методов исследования с целью прогнозирования использовали определение суточных колебаний уровня глюкозы в крови, а также концентрации гормонов ФПК (плацентарного лактогена — ПЛ, прогестерона — ПГ, эстриола — ЭС, кортизола — КТ) и альфа-фетопротеина (АФП).

Содержание гормонов определяли с помощью стандартных радиоиммунологических наборов отечественного и зарубежного производства (Институт биоорганической химии АН, Беларусь; фирма «Amersham», Великобритания). При выполнении работы применяли автоматический компьютерный гамма-счетчик «1275-Minigamma» фирмы LKB (Швеция). Счетчик оснащен специализированными системами, осуществляющими построение калибровочной кривой и получение окончательных результатов. Всего исследовано 744 образца крови.

Сравнивая женщин с благоприятным и неблагоприятным для плода и новорожденного исходом беременности, мы выделяли признаки, сопутствующие неблагоприятному исходу. Комбинируя их, получали правила прогноза неблагоприятного исхода беременности. Под прогнозом понималось логическое правило, описывающее признаки, которые выявляют определенный вид патологии, характерный для беременных с перинатальными потерями. В прогноз вошли качественные клинические признаки и количественные лабораторные параметры. Мы формулировали прогноз в динамической форме, учитывая изменение параметров с увеличением срока беременности.

При выработке прогнозов для выявления признаков, сопутствующих ухудшению состояния плода, использовали непараметрические статистические критерии, а также программы по выявлению скрытых закономерностей, которые имели место в различные сроки беременности.

Результаты и их обсуждение

Среди всех обследованных длительность ИЗСД у 36 (45,6 %) женщин превышала 9 лет, его лабильное течение имело место у 33 (41,8 %) женщин. В 79 % наблюдений СД протекал в тяжелой форме. Диабетическая ретинопатия отмечена у 46 (58,2 %) беременных, диабетическая полинейропатия — у 30 (38 %), диабетическая нефропатия — у 15 (19 %); 11 (13,9 %) женщин были инвалидами по основному заболеванию.

Доза инсулина, на фоне введения которой наступила беременность, у 62 (78,5 %) женщин превышала 0,5 ЕД/кг, причем у 18 (23,3 %) беременных инсулин вводился в дозе, превышающей 1 ЕД/кг. Данные о содержании в сыворотке крови беременных С-пептида и иммунореактивного инсулина свидетельствовали либо об отсутствии, либо о резком снижении функции инсулярного аппарата. В 5 (6,3 %) наблюдениях ИЗСД был диагностирован только при данной беременности.

Анализ характера течения ИЗСД до беременности, его осложнений и особенностей акушерского анамнеза показал, что для 28 (35,4 %) женщин беременность была противопоказана.

Декомпенсация ИЗСД в процессе беременности имела место у 46 (58,2 %) женщин и наблюдалась с одинаковой частотой в обеих группах, однако у женщин 2-й группы эпизоды декомпенсации были более длительными и тяжелыми (выраженными). Уровень гликемии в течение 1 сут и на протяжении различных временных

промежутков варьировал от 4,2 до 22,6 ммоль/л, однако удалось выявить эпизоды гипергликемии (минимальный уровень — 10 ммоль/л, максимальный — 14 ммоль/л), которые в 1-й группе имели место у 63 %, а во 2-й группе — у 97 % беременных. Аналогичная картина отмечена при исследовании гормонов ФПК.

При ИЗСД уровень ПЛ оказывается выше, чем у здоровых беременных (104—158 % от нормы). В группе женщин с перинатальной гибелью ребенка характерное значение (медиана) гормона оказывается ниже (126,5 % от нормы), чем в группе с благоприятным исходом беременности (141 %). Границей разделения этих групп служит уровень ПЛ 126 % от нормы, причем большие его значения в группе выживших новорожденных выявляются вдвое чаще. Данный уровень (126 %) делит 2-ю группу пополам. Поэтому, хотя различие между группами и достоверно ($p < 0,0005$), этот уровень не может быть прогностическим критерием жизнеспособности плода и новорожденного.

Уровень ЭС в процессе гестации находится близко к нормативу (медианы 101 и 106 % от нормы), при этом достоверной границы разделения сравниваемых групп не существует.

Концентрация ПГ существенно ниже нормы (медианы 71 и 77 % от нормы) и различия между двумя группами недостоверны ($p = 0,07$). Оптимальная граница разделения двух групп соответствует уровню ПГ 63,5 % от нормы, причем у $2/3$ беременных 1-й группы его уровень лежит выше этой границы, а у беременных 2-й группы делит ее практически пополам.

Уровень КТ у беременных с ИЗСД был существенно выше, чем у здоровых беременных, и являлся наиболее удачным параметром, который в группе с перинатальными потерями (медиана 155 % от нормы) достоверно ($p < 0,00001$) отличался от показателя в группе с благоприятным исходом беременности (медиана 127 % от нормы). Во 2-й группе количество беременных, у которых уровень КТ превышал 118 % от нормы (граница наилучшего разделения), было в 5 раз больше, чем женщин с меньшими его значениями. В то же время в 1-й группе большие значения наблюдались лишь в 1,5 раза чаще. Отметим однонаправленность преобладания больших значений КТ в обеих группах.

Уровень АФП также имеет достоверное ($p < 0,0002$) различие в сравниваемых группах (медиана в 1-й группе 123 %, во 2-й 104 %) при пороге разделения 81 % от нормы. В этом случае значения, превышающие данный порог, встречаются чаще в обеих группах: в 1-й группе в 5 раз, во 2-й — в 2 раза.

Односторонний характер всех выявленных признаков делает каждый из приведенных критериев бесполезным в прогнозировании исхода беременности для плода и новорожденного. Попытка использования комбинаций полученных нами признаков не позволяет составить достоверный прогноз.

В связи с этим был проведен индивидуальный анализ динамики уровней гормонов ФПК у каждой беременной; при этом выявлены эпизоды разнонаправленных изменений их концентраций длительностью от 2 до 4 нед. Анализ данных

эпизодов позволил выявить прогностические критерии, достоверно разделяющие эти 2 группы. Эти эпизоды мы наблюдали в разные сроки беременности, но преимущественно во II триместре, в сочетании с эпизодами гипергликемий. Поэтому уровни гормонов ФПК в сочетании с уровнями гликемии были использованы при составлении прогнозов жизнеспособности плода и новорожденного у беременных с ИЗСД. В процессе работы над правилами прогнозирования произошла некоторая корректировка разделяющих значений гормональных уровней, которая повышала достоверность прогноза.

В результате сопоставления уровней гликемии и гормонов для беременных с антенатальной гибелью плода мы обнаружили два характерных варианта изменений гормонального профиля, сочетавшихся с эпизодами гипергликемии. Эти варианты послужили основанием для формулирования правила I.

Правило I. В 80 % наблюдений может прогнозироваться антенатальная гибель плода, если в процессе беременности отмечено одновременное повышение уровня КТ выше 120 % и снижение уровня АФП ниже 97 % от нормы и при этом: 1) либо в течение последних 2 нед минимальный уровень гликемии превышал 10 ммоль/л, а максимальный — 14 ммоль/л; 2) либо независимо от гликемии уровень ПЛ снизился ниже 120 % от нормы.

С учетом данного правила был проанализирован характер течения беременности у 25 женщин; у 10 из них хотя бы 1 раз в сроки от 14 до 30 нед были выявлены изменения, аналогичные данным, у 8 беременных этой группы произошла антенатальная гибель плода, а у 2 беременность закончилась рождением жизнеспособного ребенка. У 15 беременных этих признаков не было, в результате у всех родились жизнеспособные дети.

Диагностическая эффективность правила прогнозирования характеризовалась чувствительностью — 100 %, специфичностью — 88 %, положительной диагностической значимостью — 80 %, отрицательной диагностической значимостью — 100 % ($p < 0,01$).

Аналогичный подход позволил прогнозировать жизнеспособность ребенка после рождения. В этом случае также были выделены два характерных варианта гормонального профиля ФПК.

Правило II. В 71 % наблюдений может прогнозироваться постнатальная гибель новорожденного, если на протяжении II или III триместра беременности в течение 2 сут максимальный уровень гликемии превысил 14 ммоль/л и это сочеталось: 1) либо со снижением в течение 2 последних недель концентрации ПЛ ниже 120 % и повышением уровня КТ выше 120 %; 2) либо со снижением концентрации ПГ ниже 63 % от нормы при условии хотя бы двукратного их измерения.

Аналогичные изменения гормонального профиля ФПК на фоне повышенной гликемии мы зарегистрировали у 12 беременных, у 9 из них произошла ранняя постнатальная гибель новорожденного, в 3 случаях дети родились жизнеспособными. Из 16 беременных, которые не имели указанных признаков, постнатальная гибель но-

ворожденного произошла у 2; в 14 наблюдениях дети родились жизнеспособными.

Диагностическую эффективность этого правила прогнозирования характеризовали: чувствительность — 83 %, специфичность — 76 %, положительная диагностическая значимость — 75 %, отрицательная диагностическая значимость — 86 % ($p < 0,001$).

Таким образом, нами разработан новый подход к составлению прогноза, основанный на изучении и сопоставлении сразу нескольких параметров гомеостаза в различные временные отрезки в течение беременности. На основе мониторинга не только гликемии, но и уровней гормонов ФПК получены прогностические критерии жизнеспособности плода и новорожденного. Разработанные на их основе правила прогноза позволяют заблаговременно, до появления клинических признаков внутриутробного страдания плода, провести превентивные мероприятия, направленные на повышение состояния здоровья будущего ребенка.

Прогнозирование исхода беременности для плода и новорожденного заставляет пересмотреть тактику обследования беременных с ИЗСД. Мы считаем, что беременные с ИЗСД начиная с ранних сроков беременности, должны находиться под постоянным наблюдением в специализированном медицинском учреждении; в течение всего срока наблюдения за беременной необходим мониторинг гормонального профиля ФПК — не реже 1 раза в 2 нед. Составление прогноза следует проводить периодически в течение беременности, поскольку он может изменяться под влиянием лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алипов В. И., Потин В. В., Кулцов Г. Д. и др. // Вестн. АМН СССР — 1989. — № 5. — С. 43—50.
2. Бородина В. Л., Кулцов Г. Д., Юхлова Н. А. // Симпозиум «Сахарный диабет и беременность»: Тезисы докладов. — СПб., 1991. — С. 21—23.
3. Грязнова И. М., Второва В. Г., Себко Т. В. // Всероссийское науч. о-во акушеров-гинекологов. Пленум: Материалы. — Краснодар, 1990. — С. 134—144.
4. Грязнова И. М., Второва В. Г., Себко Т. В. и др. // Симпозиум «Сахарный диабет и беременность»: Тезисы докладов. — СПб., 1991. — С. 29—30.
5. Зубков В. Н. Беременность, роды и послеродовый период у женщин, страдающих диабетом I типа с детского и юношеского возраста: Метод. рекомендации. — Ростов-н/Д., 1987.
6. Кулцов Г. Д., Потин В. В., Юхлова Н. А. // Симпозиум «Сахарный диабет и беременность»: Тезисы докладов. — СПб., 1991. — С. 63—65.
7. Ларичева И. П. Радиоиммунологическая диагностика фетоплацентарной недостаточности: Метод. рекомендации. — М., 1983.
8. Лукьянова Е. М., Гутман Л. Б. // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 5. — С. 91—96.
9. Тимошенко Л. В. Пренатальная диагностика состояния плода при сахарном диабете у беременных: Метод. рекомендации. — Киев, 1989.
10. Mills J. L., O'Sullivan J. B. // Diabetes in America. — Washington, 1985. — P. 1—19.
11. Pasi K. J. // Diabet. Metab. — 1989. — Vol. 15, N 47. — P. 151—155.

V. A. Petrukhin, M. V. Fyodorova, Yu. A. Knyazev, I. P. Laricheva, S. A. Vitushko, Yu. B. Kotov, V. L. Grishin — FETOPLACENTAL HORMONE MEASUREMENTS TO PREDICT FETAL AND NEWBORN VIABILITY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

A dynamic follow-up of 79 pregnant patients with insulin-dependent diabetes mellitus was carried out. Specific

fetoplacental hormonal profiles were detected and analyzed in complex with glycemic levels, this permitting the authors obtain new prognostic criteria of fetal and newborn viability. The results helped optimize the policy of following up such patients and the developed prediction regulations allowed preventive measures aimed at improvement of the future baby health status to be carried out before clinical manifestation of fetal intrauterine suffering.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.438-008.6-07:616.13/.16-008.1-02

В. Н. Славнов, В. В. Марков, Н. А. Ковпан, В. М. Рудиченко, Г. Н. Терехова

РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННО-ОБМЕННОЙ ФОРМОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

НИИ эндокринологии и обмена веществ (дир. — проф. Н. Д. Тронько) Минздрава Украины, Киев

Нейроэндокринно-обменная форма гипоталамического синдрома (НЭОГС) — распространенный симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами [4]. Заболевание нередко осложняется гипертензивным синдромом, лабильным по течению, с пограничными значениями артериального давления (АД). В единичных работах, посвященных изучению состояния гормональных прессорных систем, регулирующих водно-электролитный гомеостаз [7, 8, 11] у больных с НЭОГС, показаны значительные нарушения секреции вазопрессина, альдостерона, а также сложных нейроэндокринных взаимоотношений (в частности, с участием ренин-ангиотензиновой системы, вазопрессина). Кроме того, имеющиеся у больных вегетативные дисфункции [9] могут вносить определенный «вклад» в нарушение вегетативной нервной системой сосудистого тонуса. При этом и гормональная регуляция сосудов может приобретать специфику (к примеру, со стороны вазопрессина) [10, 16, 17]. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований установлены значительное нарушение периферического кровообращения при гипертонической болезни, а также роль этих изменений в формировании и стабилизации артериальной гипертензии [5, 18]. Однако до сих пор мало изучено функциональное состояние регионарного кровообращения у больных с НЭОГС [2, 3, 6].

Цель работы — исследовать периферическое кровообращение, а также регулирующие гормональные (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин), электролитные (натрий и калий в плазме) факторы у больных с НЭОГС, которым проводилось патогенетическое лечение антисеротониновыми и дофаминергическими препаратами, а также общепринятое лечение.

Материалы и методы

Обследовано 102 больных с НЭОГС в возрасте от 18 до 48 лет с длительностью заболевания от 10 мес до 14 лет. У всех больных было установлено повышение АД, у большинства носившее эпизодический пароксизмально-кризовый характер. Систолическое АД колебалось от 155 до 180 мм рт. ст., достигая у 6 больных 220–240 мм рт. ст., диастолическое АД — от 80 до 120 мм рт. ст. В среднем по группе нелеченых больных АД составило $163,3 \pm 3,5/94,7 \pm 8,4$ мм рт. ст.

Больных разделили на 4 группы: 1-я — нелеченые с выраженной клинической симптоматикой (41 человек); 2-я — получавшие в условиях стационара курс общепринятого симптоматического лечения, включавшего редуцированную диету и ограничение общей калорийности пищи 700–800 ккал, противовоспалительную и рассасывающую терапию, внутривенные инъекции 0,25 % раствора хлорида кальция, внутримышечные инъекции бийохинола, сернокислой магнезии, прием внутрь амилолона, диазолина (30 человек); 3-я — принимавшие амбулаторно ципрогептадин — перитол фирмы «Egis» (Венгрия) внутрь по 4 мг 3 раза в день в течение 3 мес при условии строгого соблюдения диеты (19 человек); 4-я — получавшие внутрь в амбулаторных условиях парлодел (вырабатывается в нашей стране из сырья фирмы «Sandoz», Швейцария) по 2,5 мг 2 раза в день в течение 3 мес (12 человек).

Выбор метода лечения НЭОГС определялся чувствительностью больного к препаратам после однократного приема внутрь парлодела (2,5 мг) и перитола (8 мг) по соответствующей динамике некоторых гормональных показателей [11].

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 35 лет.

Активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона плазмы исследовали радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов фирмы «Cis-intern» (Франция), а концентрации ангиотензина II и вазопрессина — с помощью наборов фирмы «Bühlman» (Швейцария). Содержание калия и натрия в плазме определяли методом плазменной фотометрии.

Измерение объемной скорости артериального кровотока (ОСАК) и венозного кровообращения проведено в области верхней трети предплечья с помощью электромиоплетизмоанализатора (МПА2-01). Определяли ОСАК в покое, показатель реактивности сосудов (отношение величины ОСАК после 30 с и 3 мин ишемии к ее величине в покое), максимальный объем вен и скорость их опорожнения, венозный тонус.

Результаты и их обсуждение

ОСАК в покое в области предплечья у нелеченых больных с НЭОГС оказалась увеличена (табл. 1). Показатель реактивности сосудов как после 30 с, так и после 3 мин ишемии был уменьшен. Известно, что при коротком периоде окклюзии (до 30 с) в расширении сосудов участвуют преимущественно миогенные механизмы регуляции их тонуса. Если окклюзия длится более 30 с (3 мин), то реактивная гиперемия вызвана метаболическими механизмами регуляции [1]. Имеются также данные о существенном влиянии на степень увеличения ОСАК после ишемии состояния венозных сосудов [15].

У больных с НЭОГС выявлено существенное нарушение венозного кровообращения, что выра-

Таблица 1

Показатели окклюзионной венозной плетизмографии у больных с НЭОГС до и после применения разных схем лечения ($M \pm m$)

Группа обследованных	ОСАК, мл на 100 мл ткани в 1 мин	Показатель реактивности сосудов, отн. ед.		Максимальный объем вен	Скорость опорожнения вен
		после 30 с окклюзии	после 3 мин окклюзии		
Контрольная (n=10)	2,52±0,33	2,25±0,15	9,74±1,01	1,9±0,21	44,3±4,81
Больные с НЭОГС нелеченые (n=38)	5,71±0,55	1,63±0,20	5,41±0,56	1,3±0,08	25,4±1,51
<i>p</i>	<0,001	<0,05	<0,002	<0,01	<0,001
До лечения традиционными методами (n=17)	5,96±0,84	1,68±0,19	5,63±0,42	1,4±0,11	29,8±1,64
После лечения	5,41±0,82	1,03±0,14	3,13±0,38	1,5±0,10	29,4±3,47
<i>p</i> ₁	>0,5	<0,05	<0,001	>0,5	>0,5
До лечения перитолом (n=14)	5,72±1,60	1,66±0,47	5,22±1,05	1,3±0,15	20,1±1,80
После лечения	4,93±1,04	2,04±0,18	5,70±1,17	2,0±0,15	35,3±3,98
<i>p</i> ₁	>0,5	>0,5	>0,5	<0,001	<0,05
До лечения парлоделом (n=7)	5,29±1,75	1,57±0,28	4,82±1,07	1,1±0,17	21,5±4,66
После лечения	4,80±0,98	1,89±0,21	5,89±1,50	1,7±0,16	29,9±3,91
<i>p</i> ₁	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05	>0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p* — достоверность различий с контрольной группой, *p*₁ — до и после лечения

жалось в снижении максимального объема вен и скорости их опорожнения и увеличении венозного тонуса ($30,1 \pm 1,92$ отн. ед. при норме $21,6 \pm 3,75$ отн. ед.; $p < 0,05$). Такая направленность изменений показателей характерна для тромбозов. У больных отсутствовали клинические признаки этого заболевания, поэтому мы предполагаем, что изменение венозного кровообращения носит функциональный характер и вызвано нарушением нервных и метаболических механизмов регуляции тонуса венозных сосудов.

Проведенные исследования показали достоверное увеличение у больных с НЭОГС концентрации альдостерона (табл. 2) и вазопрессина (см. рисунок), являющихся ключевыми гормонами в регуляции водно-электролитного обмена в организме [13]. При этом отмечено достоверное увеличение содержания натрия в плазме. Необходимо отметить, что содержание ангиотензина II и АРП крови сохранялись в пределах нормы. Это дает основание предположить, что у больных с НЭОГС нарушено регуляторное воздействие системы ренин-ангиотензин на секрецию альдостерона, гиперсекреция которого, по-видимому, обусловлена нарушением дофамин- и серо-

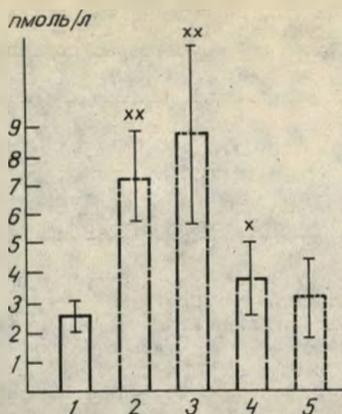
тонинергических механизмов, не исключено участие в этом процессе и вазопрессина [8].

Возможно, что изменение объемной скорости артериального кровотока, реактивности сосудов и венозного кровообращения обусловлено не столько абсолютным уровнем гормонов ренин-ангиотензиновой системы, сколько нарушением взаимоотношений между ними. Выявленная у этих больных отрицательная корреляция между АРП крови и скоростью опорожнения вен ($r = -0,5474$; $p < 0,05$) подтверждает, что ренин-ангиотензиновая система играет определенную роль в изменении тонуса и эластических свойств венозной стенки, в результате чего затрудняется венозный отток. Важно то, что даже нормальная АРП может предопределять этот процесс. То, что в изменении скорости опорожнения вен большую роль играет функциональное состояние сосудистой стенки, подтверждает выявленная обратная корреляция скорости опорожнения вен и содержания натрия в плазме ($r = -0,367$; $p < 0,01$) и величины отношения натрий/калий плазмы ($r = -0,335$; $p < 0,02$). Известно, что изменение электролитного баланса в крови приводит к нарушению возбудимости сосудистой стенки и ее метаболизма.

Таблица 2

Содержание гормонов и электролитов в плазме крови у больных с НЭОГС до и после применения разных схем лечения ($M \pm m$)

Группа обследованных	АРП, нг/мл/ч	Ангиотензин II	Альдостерон	Вазопрессин	Натрий	Калий
			пмоль/л		ммоль/л	
Контрольная (n=26)	0,69±0,14	40,3±11,6	361,1±68,4	2,5±0,2	127,6±1,8	4,81±0,20
Больные с НЭОГС нелеченые (n=41)	0,65±0,10	46,7±3,3	667,0±31,9	7,5±0,3	132,7±0,6	4,40±0,03
<i>p</i>	>0,5	>0,5	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1
До лечения традиционными методами (n=30)	0,66±0,08	41,3±3,7	666,9±31,9	7,5±0,7	133,8±0,6	4,81±0,20
После лечения	0,82±0,11	40,0±4,6	611,7±66,8	8,5±1,6	132,5±0,6	4,50±0,10
<i>p</i> ₁	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,1
До лечения перитолом (n=19)	0,65±0,12	44,2±4,5	611,7±66,8	7,6±0,5	132,8±0,3	4,32±0,50
После лечения	0,56±0,12	36,3±6,8	424,4±83,2	3,6±0,6	130,6±1,1	4,70±0,30
<i>p</i> ₁	>0,5	>0,2	<0,05	<0,001	<0,05	>0,1
До лечения парлоделом (n=12)	0,61±0,15	46,2±3,5	623,8±38,0	7,3±0,7	132,9±0,3	4,46±0,3
После лечения	0,54±0,09	34,5±11,3	291,2±64,2	2,9±0,6	129,3±1,5	4,70±0,20
<i>p</i> ₁	>0,5	>0,2	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1



Концентрация вазопрессина в плазме крови больных с НЭОГС.

1 — здоровые лица; 2—5 — больные с НЭОГС; 2 — до лечения, 3 — после традиционного лечения, 4 — после лечения перитолом, 5 — парлоделом. Звездочки — достоверность различий с группой здоровых лиц: одна — $0,05 < p < 0,1$, две — $p < 0,001$.

Непосредственно после лечения общепринятыми методами снижения АД в среднем по группе не отмечено ($156,6 \pm 5,6/90,9 \pm 2,3$ мм рт. ст.; в группе нелеченых больных $163,3 \pm 3,5/94,7 \pm 8,4$ мм рт. ст.; $p > 0,5$). Наблюдавшееся у 18 больных некоторое снижение АД было нестабильно и после их выписки зачастую возвращалось к первоначальным цифрам с кризовыми подъемами. ОСАК непосредственно после лечения оставалась высокой, а показатели реактивности сосудов уменьшались, что указывает на более выраженное снижение реактивности периферических сосудов. Динамика показателей венозного кровообращения практически отсутствовала. Отсутствовала также динамика показателей как гормонального, так и электролитного обмена по сравнению с таковыми до лечения. Более выраженное нарушение реактивности артериальных сосудов после лечения обусловлено, по-видимому, снижением порога чувствительности к метаболитам в результате развившихся изменений в сосудистой стенке. Известно, что под влиянием голода возникает ряд метаболических изменений, в основе которых лежит приспособление обмена веществ к острому энергетическому дефициту [12]. После курса лечения перитолом средний уровень систолического АД у больных снизился до $152,2 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению со значением в 1-й группе больных), а диастолического существенно не изменился ($88,6 \pm 7,5$ мм рт. ст.; $p > 0,5$). Прием в течение 3 мес перитола устранял кризовые и кризоподобные подъемы АД, особенно их вегетативные компоненты, включая головную боль. Несмотря на то что ОСАК сохранялась повышенной, а реактивность сосудов после 3 мин ишемии уменьшенной, что указывало на нарушение метаболических механизмов регуляции тонуса артериальных сосудов, показатели венозного кровообращения и реактивности сосудов после 30 с ишемии нормализовались. Последнее может свидетельствовать об улучшении миогенных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Положительное влияние лечения на периферические сосуды и особенно на венозное кровообращение объясняется тем, что перитол является препаратом с антисеротониновым эффектом, обладающим также антигистаминным и антихолинергическим свой-

вами. Серотонин, подобно гистамину, оказывает не только вазоактивное действие, но и в больших дозах способствует повреждению эндотелия, вызывая его набухание и изменение проницаемости [14]. Авторы считают, что в этом отношении наиболее уязвимыми являются мышечные вены, в которых возникают благоприятные условия для образования лейкоцитарных тромбов. В результате лечения перитолом отмечены нормализация содержания в крови альдостерона, достоверное снижение по сравнению с исходным (до лечения) уровня вазопрессина и нормализация уровня натрия в плазме крови. Сказанное еще раз дает основание считать, что альдостерон и вазопрессин играют важную роль в изменении периферического кровообращения у больных с НЭОГС.

После лечения парлоделом средние показатели систолического АД не изменились ($155,2 \pm 3,8$ мм рт. ст.; $p > 0,1$) а диастолического уменьшились ($77,2 \pm 2,3$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Прием препарата нормализовал содержание гормонов и натрия в плазме крови, тогда как практически сохранялись нарушенными метаболические механизмы регуляции тонуса сосудов (показатель реактивности сосудов после 3 мин ишемии был уменьшен, сохранилась сниженной скоростью опорожнения вен). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что, оказывая существенное влияние на механизмы нервной регуляции (в частности, дофаминергические), препарат в меньшей степени влияет на изменение метаболизма в сосудистой стенке.

Выводы

1. У больных с нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома (НЭОГС) содержание вазопрессина, альдостерона и натрия плазмы крови повышено. Изменение кровообращения в области предплечья характеризуется снижением реактивности артериальных сосудов, нарушением венозного кровообращения.
2. Гормональные и электролитные факторы принимают участие в регуляции периферического кровообращения у больных с НЭОГС.
3. Под влиянием общепринятого лечения при НЭОГС не происходит нормализации электролитов и гормональных показателей, еще в большей степени уменьшается реактивность артериальных сосудов.
4. Лечение перитолом приводит к снижению концентрации вазопрессина и нормализации содержания альдостерона и натрия в плазме крови, а также к улучшению миогенных механизмов регуляции тонуса сосудов и нормализации показателей венозного кровообращения.
5. После курса лечения парлоделом концентрация вазопрессина, альдостерона и натрия в плазме крови нормализуется. Вместе с тем реакция со стороны регионарных сосудов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джонсон П. Периферическое кровообращение.— М., 1988.
2. Ковпан Н. А. // Нарушение механизмов регуляции их коррекции.— Кишинев, 1989.— С. 206.
3. Литвиненко А. Ф., Ковпан Н. А., Терехова Г. Н. // Всесоюз-

- ный съезд эндокринологов. 3-й: Тезисы докладов.— Ташкент, 1989.— С. 498.
4. Лукьянчиков В. С., Балаболкин М. И. // Тер. арх.— 1985.— № 2.— С. 102—108.
 5. Пителис В. Г., Козлов А. В., Вакулина Т. П. и др. // Кардиология.— 1983.— № 5.— С. 66—72.
 6. Поповиченко Н. В., Ващенко Е. А., Чеботарева Л. Л. // Врач. дело.— 1982.— № 6.— С. 96—98.
 7. Рудиченко В. М. Влияние лечения на состояние некоторых гормональных прессорных систем у больных нейроэндокринно-обменной формой гипоталамического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Киев, 1991.
 8. Славнов В. Н., Марков В. В., Олейник В. А. и др. // Клин. мед.— 1989.— № 10.— С. 60—63.
 9. Славнов В. Н., Луцицкий Е. В., Марков В. В. и др. // Врач. дело.— 1990.— № 7.— С. 74—78.
 10. Славнов В. Н., Марков В. В., Рудиченко В. М. // Кардиология.— 1990.— № 7.— С. 96—100.
 11. Славнов В. Н., Рудиченко В. М., Олейник В. А. // Клин. мед.— 1991.— № 4.— С. 83—85.
 12. Татонь Ян. Ожирение. Патофизиология, диагностика, лечение.— Варшава, 1981.
 13. Тронько Н. Д., Славнов В. Н., Марков В. В. и др. // Врач. дело.— 1991.— № 2.— С. 11—16.
 14. Чернух Л. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция.— М., 1984.
 15. Шустова Н. Я., Дик И. Г., Недошивин В. П., Левтов В. А. // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова.— 1989.— Т. 75, № 4.— С. 493—507.
 16. Bisset G. W., Chowdrey H. S. // Quart. J. exp. Physiol.— 1988.— Vol. 73.— P. 811—872.

17. Robertson G. L. // Rec. Progr. Horm. Res.— 1977.— Vol. 33.— P. 333—374.
18. Romanovska L., Jandova R., Widimsky J. // Cor et vasa.— 1983.— Vol. 25, N 3.— P. 176—183.

Поступила 09.07.92

V. N. Slavnov, V. V. Markov, N. A. Koupan, V. M. Rudichenko, G. N. Terekhova — PERIPHERAL CIRCULATION REGULATION IN PATIENTS WITH THE HYPOTHALAMIC SYNDROME NEUROENDOCRINE METABOLIC FORM

Peripheral circulation and regulating hormonal (renin-angiotensin-aldosterone system) and electrolytic (plasma sodium and potassium) factors were studied in 102 patients with the hypothalamic syndrome neuroendocrine metabolic form administered pathogenetic therapy with antiserotonin and dopaminergic drugs as well as routine therapy. Blood plasma sodium vasopressin and aldosterone levels were found increased, arterial vessel reactivity in the forearm reduced, and venous circulation disordered in these patients. Routine therapy failed to normalize electrolytes and hormonal parameters and was conducive to a still more marked reduction of arterial vessel reactivity. Peritol therapy resulted in a reduction of vasopressin concentration and normalization of blood plasma sodium and aldosterone, as well as in improvement of the myogenic mechanisms of vascular tone regulation and normalization of venous circulation parameters. A course of parlodel therapy lead to normalization of blood plasma levels of vasopressin, aldosterone, and sodium but no changes in the regional vessels were observed.

© Р. Г. КАРАБАХЦЯН, З. А. АВАКЯН, 1993

УДК 616.831.41-008.8-07:616.634:577.175.521-055.25

Р. Г. Карабахцян, З. А. Авакян

ЭКСКРЕЦИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ С МОЧОЙ И СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В КРОВИ ПРИ ЮНОШЕСКОМ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка (дир.— проф. К. Б. Акунц) Минздрава Армении, Ереван

В регуляции функции репродуктивной системы пусковая роль принадлежит пульсирующему циркуляторному выделению гонадотропин-рилизинг-гормона нейронами аркуатных ядер гипоталамуса. Однако функция «аркуатного осциллятора» не является автономной — она находится под влиянием высших центров, половых стероидов и других гормонов [14—16].

В центральной регуляции функции гипоталамо-гипофизарной системы и периферических желез существенна роль биогенных аминов моноаминового ряда — катехоламинов (КА) и серотонина (С) [1, 2, 10—13], которые активно участвуют в процессах созревания женского организма, формирования цикличности функционирования репродуктивной системы [8].

Нарушение механизмов нейрогуморальной регуляции и изменение функционального состояния симпатико-адреналовой системы могут привести к гипоталамо-гипофизарным расстройствам [9], нарушениям менструальной и репродуктивной функций [2, 6], стать основой расстройств функционального состояния центральной нервной системы и развития нейроэндокринных синдромов [4]. Поэтому изучение особенностей обмена КА и С может иметь определенное значение для понимания патогенетических механизмов юношеского гипоталамического синдрома (ЮГС) и разработки эффективных методов его терапии.

Учитывая целесообразность определения в моче

уровня КА для оценки активности симпатико-адреналовой системы, мы поставили цель исследовать суточную экскрецию адреналина (А), нор-адреналина (НА), дофамина (ДА), а также содержание С в крови в динамике менструального цикла у девушек — здоровых и страдающих ЮГС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 8 практически здоровых девушек с регулярным овуляторным менструальным циклом в возрасте от 15 до 20 лет и 52 пациентки того же возраста с ЮГС. Диагноз ЮГС ставили на основании результатов комплексных клинико-лабораторных исследований, включавших оценку функции яичников, рентгенографию черепа, офтальмологические исследования, электроэнцефалографию, эхографию органов малого таза и надпочечников, радиоиммунологическое определение ФСГ, ЛГ, пролактина, АКТГ, ТТГ, СТГ, 17 β-эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола, альдостерона, тироксина, трийодтиронина.

Клиническая картина ЮГС характеризовалась наличием полос растяжения на коже тела и конечностей (stria distensae), нарушениями менструального цикла, патологическим ростом волос на лице и теле, избыточной массой тела, ранним половым созреванием и своеобразным внешним видом, неврологической симптоматикой, трофическими и сосудистыми поражениями кожи и др.

В зависимости от длительности заболевания и выраженности клинической симптоматики больных разделили на 2 группы: в 1-ю вошли 38 пациенток с острой, во 2-ю — 14 пациенток с хронической стадией ЮГС.

Для острой стадии ЮГС были характерны продолжительность заболевания в основном от 6 мес до 2,5 лет, интенсивная окраска стрий от розовой до красноватой с фиолетовым оттенком, для хронической стадии — длитель-

ность заболевания более 2,5—3 лет, побледнение кожных стрий.

Определение А, НА, ДА в суточной моче и С в плазме крови проводили флюориметрическим методом [5, 7]. В качестве стандартов использовали чистые кристаллические препараты адреналина (L-arterenol bitartarat), норадреналина (L-epinephrin bitartarat), дофамина (3-Hydroxytyramin HCl), серотонин-креатинин-сульфата («Sigma»).

Исследование проводили в двух фазах менструального цикла: при регулярном ритме менструаций и олигоменорее — в ранней фолликулиновой (I фаза цикла) и предполагаемой поздней лютеиновой (II фаза цикла), у больных с вторичной аменореей — дважды с интервалом 15 дней.

Результаты и их обсуждение

Сравнение экскреции с мочой КА и содержания С в крови в двух фазах менструального цикла не выявило статистически значимых различий в уровне этих показателей в динамике менструального цикла по двум точкам определения как у здоровых девушек, так и при обеих стадиях ЮГС.

В острой стадии ЮГС отмечено повышение по сравнению с контролем экскреции А, НА и ДА в обеих фазах менструального цикла, а увеличение содержания С ($p < 0,05$) зафиксировано только в фолликулиновой фазе (см. таблицу). В хронической стадии ЮГС достоверно повышенным по сравнению с контрольной группой был лишь уровень А ($p < 0,05$) в фолликулиновой и ДА ($p < 0,02$) в лютеиновой фазе цикла.

Повышение экскреции КА с мочой в острой стадии ЮГС, вероятно, отражает гиперактивацию симпатико-адреналовой системы. Менее выраженное повышение экскреции КА с мочой и содержания С в крови в хронической стадии ЮГС, при более глубоких нарушениях репродуктивной и эндокринной функций организма, видимо, объясняется снижением активности симпатико-адреналовой системы [3].

Проведено также сопоставление экскреции КА с мочой и содержания С в крови при разных типах нарушения менструальной функции. В острой стадии ЮГС обнаружено достоверное ($p < 0,02$) повышение уровня НА при вторичной аменорее ($413,2 \pm 86,0$ нмоль/л) по сравнению с олигоменореей ($166,4 \pm 32,5$ нмоль/л) в I фазе менструального цикла.

В хронической стадии ЮГС в группе пациенток с вторичной аменореей обнаружено также достоверное ($p < 0,05$) повышение экскреции с мочой НА как в I ($488,1 \pm 153,8$ нмоль/л), так и во II фазе цикла ($565,3 \pm 192,7$ нмоль/л) по сравнению с аналогичными данными при олигоменорее (соответственно $114,0 \pm 36,6$ и $51,3 \pm 24,1$ нмоль/л), а также повышение ($p < 0,02$) уровня ДА во II фазе ($5282,8 \pm 506,8$ нмоль/л против $2825,5 \pm 541,5$ нмоль/л).

При сравнении групп с вторичной аменореей и регулярным циклом выявлено достоверное повышение при вторичной аменорее уровня ДА ($p < 0,02$) в I фазе ($7414,3 \pm 1472,7$ нмоль/л против $2351,8 \pm 701,6$ нмоль/л) и НА ($p < 0,05$) во II фазе менструального цикла ($565,3 \pm 192,7$ нмоль/л против $107,3 \pm 39,8$ нмоль/л).

Приведенные данные указывают на более выраженные изменения экскреции Ка с мочой при нарушениях менструальной функции по типу вторичной аменореи по сравнению с показателями при

Суточная экскреция КА с мочой и содержание С в крови у здоровых девушек и у больных ЮГС в острой (1-я группа) и хронической (2-я группа) стадиях заболевания ($M \pm m$)

Группа обследованных	I фаза цикла				II фаза цикла			
	А		НА		ДА		С	
	нмоль/сут		нмоль/сут		нмоль/сут		нмоль/л	
1-я (n=38)	$149,9 \pm 25,9$	$336,2 \pm 68,4$	$4564,1 \pm 466,5$	$0,38 \pm 0,03$	$104,9 \pm 12,6$	$254,0 \pm 44,7$	$4981,7 \pm 686,1$	$0,35 \pm 0,02$
p	$< 0,01$	$< 0,02$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,02$	$< 0,05$	$< 0,01$	Н.д.
2-я (n=14)	$112,9 \pm 20,2$	$294,5 \pm 79,6$	$4746,1 \pm 917,6$	$0,35 \pm 0,03$	$136,1 \pm 45,0$	$270,6 \pm 97,7$	$4487,3 \pm 546,9$	$0,29 \pm 0,03$
p ₁	$< 0,05$	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	$< 0,02$	Н.д.
Здоровые	$58,1 \pm 9,8$	$137,6 \pm 36,0$	$2827,7 \pm 149,3$	$0,28 \pm 0,03$	$56,9 \pm 12,9$	$138,2 \pm 29,4$	$2828,4 \pm 339,4$	$0,36 \pm 0,1$

Примечание. Достоверность различий: p — между 1-й группой и здоровыми, p₁ — между 2-й группой и здоровыми. Н.д. — недостоверные различия.

олигоменорее и при сохранившемся ритме менструаций, что свидетельствует о наиболее глубоких функциональных изменениях нейрогуморальной регуляции репродуктивной системы.

Таким образом, можно предположить, что в патогенетических механизмах ЮГС определенная роль принадлежит повышенной активности симпатико-адреналовой системы. По-видимому, повышение экскреции с мочой КА (А, НА, ДА) и содержания в крови С в острой (начальной) стадии заболевания приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. С прогрессированием заболевания и переходом его в хроническую стадию происходит относительное снижение экскреции с мочой КА и содержания в крови С, что, возможно, обусловлено подавлением функции КА- и С-продуцирующих структур.

Выводы

1. Экскреция с мочой катехоламинов и содержания в крови серотонина в динамике менструального цикла (ранней фолликулиновой и поздней лютеиновой фазах) существенно не различаются у здоровых девушек и у пациенток с юношеским гипоталамическим синдромом (ЮГС) в острой и хронической стадиях.

2. В острой стадии ЮГС повышены экскреция с мочой адреналина, норадреналина, дофамина и содержания в крови серотонина, что обусловлено, вероятно, активацией симпатико-адреналовой системы.

3. В хронической стадии ЮГС экскреция катехоламинов и содержание в крови серотонина снижены, по-видимому, в связи с подавлением функции симпатико-адреналовой системы по мере прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамская Е. И., Бабичев В. Н. // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 1.— С. 36—42.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.453-008.61-089.15

В. М. Трофимов, А. П. Калинин, А. И. Нечай

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ЭНДОГЕННОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМЕ¹

Кафедра абдоминальной хирургии (нач. — проф. В. М. Трофимов) Военно-медицинской академии, отделение эндокринной хирургии (руководитель — проф. А. П. Калинин) МОНИКИ

Длительное время методом выбора в лечении эндогенного гиперкортицизма были оперативные вмешательства на надпочечниках. Наиболее надежными в плане устранения проявлений заболевания они остаются и до сих пор. Однако с разработкой других методов лечения они утратили свою исключительность. С внедрением в клиническую практику методов протонной терапии и микрохирургии гипофиза вопрос о месте и объеме оперативных вмешательств на надпочечниках в

2. Бабичев В. Н. Нейрогормональная регуляция овариального цикла.— М., 1984.
3. Васильев В. Н., Чугунов В. С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека.— М., 1985.— С. 9—17; 140—141.
4. Вейн А. М., Соловьева А. Д., Колосова О. А. Вегетососудистая дистония.— М., 1981.— С. 79—126; 304—306.
5. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии.— Минск, 1982.— С. 339—341.
6. Коренева Г. П., Шикаева Ф. В. // Акуш. и гин.— 1981.— № 12.— С. 15—17.
7. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов.— М., 1965.— С. 25—32.
8. Плехова Е. И., Левенец С. А. // Акуш. и гин.— 1987.— № 3.— С. 13—16.
9. Старкова Н. Т. // Патогенез и особенности клинического течения гипоталамо-гипофизарных заболеваний.— Калининград, 1986.— С. 3—5.
10. Тумилович Л. Г. // Акуш. и гин.— 1987.— № 3.— С. 3—6.
11. Feichtinger W., Kemeter P., Salzer H. et al. // Wien. klin. Wschr.— 1980.— Bd 92, N 10.— S. 365—368.
12. Hashimoto R., Kimura F. // Acta endocr. (Kbh).— 1987.— Vol. 116, N 3.— P. 357—363.
13. Ho K. J., Smythe A. G., Luzarus L. // Clin. Endocr.— 1984.— Vol. 20, N 1.— P. 53—63.
14. Knobil E. // Rec. Progr. Horm. Res.— 1974.— Vol. 30.— P. 1—46.
15. Knobil E. // Ibid.— 1980.— Vol. 36.— P. 53—88.
16. Knobil E., Plant T. M., Wildt L. et al. // Science.— 1980.— Vol. 207.— P. 1371—1373.

Поступила 12.01.93

R. G. Karabakhtsyan, Z. A. Avakyan — URINARY CATECHOLAMINE EXCRETION AND BLOOD SEROTONIN CONTENT IN PATIENTS WITH THE JUVENILE HYPOTHALAMIC SYNDROME

Daily urinary adrenalin, noradrenalin, dopamine excretion and blood levels of serotonin were measured over the course of the cycle in 8 healthy girls and in 52 patients with the juvenile hypothalamic syndrome in the acute and chronic stages. These parameters were found virtually the same in healthy girls and in those suffering from the hypothalamic syndrome in the course of the cycle or in patients during the acute and chronic stages of the condition. Urinary catecholamine excretion and blood serotonin levels were increased by 1.5-2 times in the acute stage of the syndrome and somewhat reduced in the chronic stage; this appears to be due to reduced activity of the sympathoadrenal system in the course of disease progress.

системе лечебных мероприятий у больных с эндогенным гиперкортицизмом стал особенно актуальным.

Трудности в выборе метода лечения обусловлены в значительной степени не раскрытыми до конца механизмами патогенеза эндогенного гиперкортицизма. Остаются нерешенными даже некоторые основополагающие моменты. Неясно, является ли болезнь однородной патологией или существует несколько ее вариантов, следует ли считать реальными все предположения о возможных путях развития заболевания или только некоторые из них, наконец, какой из существующих

¹ Доложено на симпозиуме «Хирургия надпочечников» (1—3/VII 1992 г., Санкт-Петербург). Печатается в порядке дискуссии.

для ее обозначения терминов является правильным.

У нас в стране используются два термина «болезнь» и «синдром» Иценко—Кушинга. Обычно под болезнью Иценко—Кушинга понимают гиперплазию клеток лучковой зоны коры надпочечников, а к синдрому Иценко—Кушинга относят опухоли коркового вещества надпочечников и АКТГ-эктопический синдром, а также заболевания с точно не установленным характером морфологических изменений в гипофизе и коре надпочечников.

Существующая практика использования терминов не исключает неясности в номенклатуре патологии. С этой точки зрения представляется целесообразной рекомендация ВОЗ в «Руководстве по Международной классификации болезней, травм и причин смерти» (1980 г.) о применении одного термина — «синдром Иценко—Кушинга». В зависимости от характера морфологических изменений следует уточнять диагноз: аденома, рак надпочечника или других органов.

Современные представления о патогенезе во многом дискуссионны, хотя к настоящему времени они претерпели не одно изменение. Успехи в исследовании эндокринной системы, накопление новых наблюдений вносили свои коррективы в понимание патогенеза заболевания.

В этой связи целесообразно вспомнить, что исследователи в разное время ведущее значение в развитии болезни придавали тем или иным изменениям в различных органах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Как известно, развитие заболевания, по мнению Кушинга, связано с питуитарным базофилизмом и, следовательно, первопричина его лежит в гипофизе. С увеличением числа наблюдений стало очевидным, что у многих больных не только нет базофильных аденом в гипофизе, но даже не увеличено число базофильных клеток. Кроме того, в тех случаях, когда выявлялись аденомы, они не всегда оказывались базофильными. В то же время иногда базофильные аденомы выявлялись в качестве случайной находки при отсутствии эндогенного гиперкортицизма.

Следует, вероятно, вспомнить также, что другим предположением была мысль о первичности поражения надпочечников. Особенно убедительной она казалась тогда, когда было доказано, что основные клинические и метаболические нарушения связаны с гиперпродукцией кортизола, а также стало ясно, что тотальная супраренэктомия приводит к устранению заболевания.

Вопрос о возможной роли диэнцефальной области в развитии эндогенного гиперкортицизма долгое время практически не был предметом обсуждения. Из зарубежных авторов Р. Heipbecker [14] был одним из первых, кто высказал предположение, что гипоталамус, как он выразился, «является местом нарушения» при синдроме Кушинга. В 1971 г. А. Masson [18] назвал эту догадку «вдохновенной». Однако независимо от Р. Heipbecker это положение высказал Н. М. Иценко. К мысли о ведущей роли гипоталамуса он пришел не только на основании анатомических находок, но и с учетом патогенеза отдельных симптомов заболевания. При этом он находил, что изменения в гипоталамусе

тесно связаны с изменениями в гипофизе [2].

Не останавливаясь подробно на других аспектах патогенеза, мы хотели бы подчеркнуть, что указанные концепции развития заболевания в основной своей идее, отражающей локализацию первичных изменений или первичной «ломки» ГГНС, повлекшей нарушение связей в этой функциональной системе, сохранились и до наших дней и каждая из них за истекшее время получила дополнительные аргументы в свою пользу.

Концепция Кушинга о первичности поражения гипофиза с внедрением в практику микрохирургии приобрела особую убедительность. С помощью микрохирургической техники появилась возможность воздействовать только на то новообразование гипофиза, которое считается причиной возникновения болезни. Кроме того, непосредственный осмотр передней доли гипофиза позволяет хорошо ревизовать ее и удалить такие аденомы (микроаденомы), которые трудно или невозможно обнаружить до операции. Таким путем установлено, что аденомы гипофиза у больных встречаются чаще, чем их обычно диагностируют. По разным источникам, такие аденомы находят в 80—100 % случаев.

Создается впечатление, что патология гипофиза является существенной и, вероятно, единственной причиной синдрома Иценко—Кушинга, и ничто не способно поколебать это представление. Однако, несмотря на всю кажущуюся прочность его, оно начинает терять абсолютную убедительность, как только возникает вопрос, почему же после удаления аденомы гипофиза не всегда происходит устранение гиперкортицизма. Анализируя причины неудач, некоторые исследователи связывают их с техническими ошибками или неполноценной ревизией гипофизарной ямки, не позволившей выявить множественные аденомы или гиперплазию АКТГ-секретирующих клеток. С накоплением определенного опыта такого лечения стало ясно, что не все неудачи можно объяснить недостатками хирургической техники или ошибками диагностики. К тому же трудно связать 15—30 %, а тем более 50 % неудач, о которых сообщают ряд зарубежных авторов [12, 15, 17], только с этими причинами, особенно в тех случаях, когда считается, что техника операции отработана. Эти наблюдения привлекают особое внимание и убедительного объяснения пока не получили. Исключить внегипофизарные причины в развитии рецидива заболевания в этих случаях с уверенностью нельзя.

Подобная неопределенность в суждениях о возможных механизмах развития заболевания при отсутствии опухоли в других органах играет не последнюю роль в праве на существование иных теорий развития заболевания. С установлением влияния кортикотропин-рилизинг-фактора, или, как его чаще называют, кортиколиберина, на секрецию аденогипофизом АКТГ положение о первичном, «пусковом» механизме развития болезни, функциональных или морфологических изменений в гипоталамусе получило особое признание.

Придавая важное значение гиперпродукции АКТГ в развитии гиперплазии коры надпочечников, можно предполагать участие кортиколиберина в формировании аденоматозных изме-

нений в гипофизе. Развитие аденомы гипофиза, по мнению D. Krieger и M. Luria [16], может явиться результатом постоянной стимуляции кортикотропин-релизинг-фактором. Следовательно, в этом случае она не является автономно функционирующей. H. Bricaire и J. Luton [11] полагают, что примерно в половине случаев аденома гипофиза не несет ответственности за наличие заболевания. Это представление о патогенезе не только дает объяснение успеху или неудаче гипофизарной хирургии, но и представляет возможность целенаправленного выбора метода лечения.

Сохраняет, однако, свое значение и концепция о ведущей роли надпочечников в патогенезе заболевания. При этом изменения, развивающиеся в них, признаются первичными. Это положение, выдвинутое на ранних этапах изучения патологии, считается убедительным для случаев опухолевого поражения коркового слоя надпочечников и сейчас. Новое в концепции проявляется в том, что первичными считаются и морфологические изменения другого характера. В последние годы нередкими стали сообщения, авторы которых высказывают предположение или приходят к представлению о первичной роли надпочечников в генезе заболевания даже при отсутствии в этой железе опухоли [5, 19, 21, 22].

Для обозначения этой формы болезни предложено особое название — «первичная адренокортикальная дисплазия».

Мы указали только на некоторые из выделяемых разными авторами форм патологии, но и такое разнообразие в достаточной степени отражает необычность и сложность патогенеза заболевания, а также всю мозаичность сложившихся о нем представлений. Многие вопросы остаются по-прежнему неясными.

В то же время все более убедительными кажутся представления тех авторов, которые предполагают патогенетическую гетерогенность болезни [3]. Однако такие представления прежде всего относятся к наблюдениям, в которых нет гормонально активной опухоли в надпочечниках, и авторы полагают, что в этих случаях заболевание может развиваться как в результате гипоталамических нарушений, так и вследствие первично гипофизарной дисфункции [1].

Теоретические изыскания и богатый практический опыт с несомненностью свидетельствуют о настоятельной необходимости дифференцированного подхода к лечению больных с эндогенным гиперкортицизмом. Для выбора же оптимального варианта лечения важно установить звено в цепи ГГНС, на которое целесообразно в первую очередь направить лечебное воздействие.

Естественно, решение этих вопросов существенно облегчается, когда хотя бы в одном из органов ГГНС обнаруживается опухоль.

При наличии новообразования в надпочечниках все единодушно в том, что опухоль нужно удалить. Но такого единодушия нет при решении вопроса об объеме операции, когда речь идет о доброкачественном новообразовании. Одни авторы, опасаясь возможного злокачественного характера опухоли, полагают необходимым убрать опухоль вместе с остатком надпочечника [4], другие

удаляют только гормонально активную аденому [7, 24].

Стремление к ограничению объема операции объясняется желанием уменьшить угрозу развития у оперированных больных хронической надпочечниковой недостаточности. Известно, что восстановление функции коры противоположного надпочечника — процесс достаточно длительный и не всегда полный. Поэтому понятно стремление хирургов сохранить как можно большую часть не пораженной опухолью ткани надпочечника.

Если решение этого вопроса определяется возможностями осуществления срочного гистологического исследования, то вопрос о трактовке самого понятия опухоли коркового вещества надпочечника, являющегося проблемным, продолжает дискутироваться.

Дело в том, что не всякое доброкачественное новообразование следует считать аденомой. Часть из них необходимо относить к аденоматозной (нодулярной) гиперплазии. В то же время определить границу между этими состояниями даже при гистологическом исследовании не всегда возможно.

Универсальность решения вопроса об отношении выявляемого при синдроме Иценко—Кушинга адренокортикального образования к опухоли по наличию или отсутствию атрофии внеопухолевой надпочечниковой ткани — правило, которое до сих пор применяется многими практическими хирургами, вызывает серьезные сомнения. Этот дифференциально-диагностический признак не является постоянным. Атрофия внеопухолевой ткани не всегда обнаруживается при аденоме коркового вещества [10, 20, 23, 25]. Не всегда выявляются атрофические изменения даже в случаях раковых опухолей, гормональная активность которых при синдроме Иценко—Кушинга кажется несомненной [9, 13]. На практике это приводит к парадоксальной ситуации, когда при отсутствии атрофии внеопухолевой ткани надпочечников хирург или патологоанатом, обнаружив характерную по морфологическим признакам опухоль коркового слоя железы, вынужден «не верить своим глазам» и не считать ее новообразованием, хотя она и достигает многих десятков граммов.

Таким образом, казалось бы, теоретическая проблема — о дифференциально-диагностических критериях гиперплазии и опухоли — имеет очень важное практическое значение. Это особенно демонстративно при решении вопроса об объеме оперативного вмешательства на надпочечниках, который при аденоме и гиперплазии, как известно, существенно различается.

В результате специально проведенных группой авторов из Военно-медицинской академии исследований выдвинуто предложение, позволяющее по-новому подойти к решению вопроса о характере новообразования в надпочечниках у тех больных с эндогенным гиперкортицизмом, у которых нет признаков атрофии внеопухолевой ткани [6, 8]. Предлагается оценивать клеточный состав опухоли с учетом результатов дексаметазоновой пробы.

Исследования в этом направлении должны быть продолжены, и, возможно, будут найдены другие, более короткие пути дифференциальной

диагностики гиперплазии и опухоли коры надпочечников.

Эта проблема важна и еще с одной стороны. В настоящее время нередко в качестве случайной находки выявляются небольшие опухоли в надпочечниках у лиц без признаков эндогенного гиперкортицизма. Хирургическая тактика в этих случаях во многом определяется ответом на вопрос: обнаруженное объемное образование надпочечника есть проявление аденоматозной гиперплазии или существования истинной опухоли?

Трудности трактовки функциональной значимости образований в надпочечниках при эндогенном гиперкортицизме возникают не только в случаях обнаружения отдельных крупных узлов. Они могут быть, и когда в обоих надпочечниках обнаруживаются одиночные или множественные образования очень небольших размеров, часто определяемые только под микроскопом.

Появлению аденоматозных узелков в надпочечниках придается неодинаковое значение. Истинная же роль их неизвестна. В то же время у больных с эндогенным гиперкортицизмом они встречаются часто или почти всегда. Вопрос об их функциональной значимости при столь значительной частоте привлекает особое внимание. Убедительным кажется представление, что их появление отражает гиперреактивность надпочечников, которая обусловлена стимуляцией АКТГ. Однако имеются сообщения, в которых наглядно показано, что аденоматозно измененные надпочечники могут функционировать автономно, подобно аденокортикальной опухоли, и, как мы уже указывали, для этой формы заболевания предложено особое название — «первичная аденокортикальная дисплазия», «микродулярная адренальная болезнь». Методом выбора в этих случаях несомненно следует считать оперативное вмешательство на надпочечниках.

Как бы часто или редко ни встречались в практике те или иные формы эндогенного гиперкортицизма, существование их неоспоримо. Патогенетическая гетерогенность болезни присуща как безопухолевым, так, вероятно, и опухолевым формам. Необходимость дифференцированного подхода к лечению безусловна.

Как можно понять из изложенного, мы не касались всего арсенала методов лечения эндогенного гиперкортицизма, в том числе комбинированных с включением адреналэктомии, а обо-

значили те аспекты проблемы лечения, которые связаны только с операциями на надпочечниках и гипофизе, полагая, что даже в этих хорошо известных ситуациях адекватное решение возможно лишь в контексте понимания патогенетической сущности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырев О. П. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения болезни Иценко—Кушинга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.
2. Иценко Н. М. К клинике и патогенезу церебральных вегетативных синдромов в связи с учением о межоточного-гипофизарной системе.— Воронеж, 1946.
3. Калинин А. П. и др. // Клини. мед.— 1991.— № 8.— С. 93—95.
4. Комиссаренко И. В., Рыбаков С. И. // Клини. хир.— 1984.— № 12.— С. 5—6.
5. Марова Е. И. и др. // Сов. мед.— 1980.— № 3.— С. 15—20.
6. Нечай А. И. и др. // Вестн. хир.— 1980.— № 7.— С. 18—24.
7. Трофимов В. М. Хирургическое лечение больных с гиперкортицизмом (синдром Иценко—Кушинга) при различных морфологических изменениях в надпочечниках: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1986.
8. Трофимов В. М. // Синдром Иценко—Кушинга.— Л., 1988.— С. 125—156.
9. Anderson D. C., Child D. F. et al. // Clin. Endocr.— 1978.— Vol. 9, N 1.— P. 1—14.
10. Bertagna C., Orth D. N. // Amer. J. Med.— 1981.— Vol. 71, N 5.— P. 855—875.
11. Bricaire H., Luton J. P. // Bull. Acad. Med. (Paris)— 1980.— Vol. 164, N 7.— P. 670—674.
12. Brunicaudi F. C. et al. // Surgery.— 1985.— Vol. 98, N 7.— P. 1127—1139.
13. Dix V. W. // Brit. J. Urol.— 1963.— Vol. 35, N 4.— P. 356—366.
14. Heinbecker P. // Medicine (Baltimore).— 1944.— Vol. 23, N 3.— P. 225—247.
15. Hunt T. K. et al. // Brit. J. Surg.— 1984.— Vol. 71, N 12.— P. 983—986.
16. Krieger D. T., Luria M. // J. clin. Endocr. Metab.— 1976.— Vol. 43, N 5.— P. 1179—1180.
17. Luton J. P. et al. // Ann. Endocr.— 1983.— Vol. 44, N 1.— P. 39—42.
18. Masson A. S. // Proc. roy. Soc. Med.— 1971.— Vol. 64, N 7.— P. 749—752.
19. Meador C. K. et al. // J. clin. Endocr. Metab.— 1967.— Vol. 27, N 9.— P. 1255—1263.
20. Mitty H. A. et al. // Radiology.— 1977.— Vol. 122, N 1.— P. 89—94.
21. Oelkers W. et al. // Acta endocr. (Kbh.).— 1986.— Vol. 113, N 3.— P. 370—377.
22. Ruder H. J. et al. // J. clin. Endocr. Metab.— 1974.— Vol. 39, N 6.— P. 1138—1147.
23. Sehteingart D. E. et al. // Cancer (Philad.).— 1968.— Vol. 22, N 5.— P. 1005—1013.
24. Scott H. W. // Proc. nat. Cancer Conf.— 1973.— N 7.— P. 513—521.
25. Scott H. W. et al. // Ann. Surg.— 1985.— Vol. 201, N 5.— P. 586—592.

Поступила 10.01.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-003.822-055.5/7-07

А. Д. Макаров, Э. Н. Базарова, Г. И. Козлов

ОБ АССОЦИАЦИИ МНОГУЗЛОВОГО КОЛЛОИДНОГО ЭУТИРЕОИДНОГО ЗОБА С НЕКОТОРЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ

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

Группа болезней с наследственным предрасположением составляет 92 % от общей патологии человека [3]. Для их развития важны конкретные взаимоотношения той или иной степени наследственного предрасположения и силы влияния вредных факторов среды [1, 5]. К особенностям

этой группы болезней относятся высокая частота распространения в общей популяции, наличие половых различий в частоте заболеваний, выраженная вариабельность возраста, в котором появляются симптомы заболевания, а в семейных случаях более раннее начало и утяжеление кли-

нических проявлений в нисходящих поколениях, относительно низкий уровень конкордантности патологического признака в парах монозиготных близнецов [2].

По мнению ряда исследователей, в патогенезе как эндемического, так и спорадического диффузного эутиреоидного зоба большую роль играет наследственный фактор [6—8]. При этом авторы считают, что наследственная предрасположенность к данной патологии передается не в простой генетической форме, а включает более сложный механизм, компоненты которого могут быть различными у разных популяций и индивидуумов.

Многоузловой коллоидный эутиреоидный зоб является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний щитовидной железы, в генезе которого определенную роль, по-видимому, играет наследственная предрасположенность. Однако мы не встретили в литературе работ, посвященных изучению генетической предрасположенности к данному заболеванию.

Выявление наследственной предрасположенности к заболеваниям тесно связано с оценкой генетических маркеров. Настоящее исследование посвящено изучению распределения групп крови систем АВО, резус, P_1 и MN среди больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом с целью выявления возможных ассоциаций данного заболевания с этими маркерами. Подобное исследование тщательно подобранной группы больных с верифицированным диагнозом в нашей стране проводится впервые.

Материалы и методы

Эритроцитарные изоантигены указанных групп крови были определены у 85 больных многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом, оперированных в хирургическом отделении ЭНЦ РАМН. Возраст больных составлял от 20 до 60 лет. Все обследуемые были женщины русской национальности. В качестве контроля для сравнения с исследуемой группой больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом использованы данные Умновой [4].

Эритроцитарные изоантигены определяли с помощью соответствующих сывороток. Статистическую достоверность различий показателей определяли по t -критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Распределение изучавшихся генетических маркеров среди больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом по сравнению с их распределением в контроле представлено в таблице.

Как видно из таблицы, среди больных повышена частота встречаемости группы крови В(III) по сравнению с контрольной группой, хотя различия здесь статистически недостоверны, что, возможно, связано с малочисленностью нашей выборки.

По частоте распределения резус-фактора исследуемые группы не отличаются друг от друга. Интересные данные получены при анализе распределения групп крови систем MN и P_1 . Статистически достоверная ассоциация многоузлового коллоидного эутиреоидного зоба обнаружена с эритроцитарным изоантигеном MM и P_1 -антигеном.

Таким образом, проведенное исследование показало, что среди больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом чаще, чем в популяции, встречаются носители эритроцитарного антигена MM в сочетании с отсутствием P_1 -анти-

Анализ ассоциации многоузлового коллоидного эутиреоидного зоба с группами крови систем АВО, резус, P_1 и MN

Группа крови	Больные		Контроль	
	абс	%	абс	%
ABO	85	100	31 896	100
O(I)	27	31,8	10 686	33,5
A(II)	32	37,6	12 056	33,8
B(III)	21	24,7**	6 539	20,5
AB(IV)	5	5,9	2 584	8,1
Резус	85	100	1 173	100
+	74	87,1	1 008	85,93
—	11	12,9	165	14,07
P_1	85	100	1 444	100
P_1^+	1	1,2	1 061	73,5
P_1^-	84	98,8*	383	26,5
MN	85	100	563	100
MN	24	28,23	267	47,44
NN	14	16,47	93	16,52
MM	47	55,29*	202	35,8

Примечание. Звездочки — достоверность различий с контролем: одна — $p < 0,05$, две — недостоверно.

гена (P_1^-). Это следует учитывать при формировании групп повышенного риска в отношении многоузлового коллоидного эутиреоидного зоба.

Выводы

1. Среди больных с многоузловым коллоидным эутиреоидным зобом чаще, чем в здоровой популяции, встречаются носители эритроцитарного изоантигена MM в сочетании с отсутствием P_1 -антигена.

2. Существующие связи изоантигенов с различными патологическими состояниями представляют большой интерес для практической медицины. Для более глубокого изучения данной проблемы необходимо увеличить количество наблюдений, расширить спектр генетических маркеров, а также провести аналогичные исследования среди больных с другими заболеваниями щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П. Генетика человека. Наследственность и патология — М., 1978.
2. Вартанян М. Е. // Вопросы общей генетики / Под ред. Ю. П. Алтухова. — М., 1981. — С. 441—449.
3. Лильин Е. Т., Богомазов Е. А., Гофман-Кадошников П. Б. Генетика для врачей — М., 1990. — С. 52—59.
4. Туманов А. К., Томилин В. В. Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. — М., 1969. — С. 90.
5. Харрис Г. Основы биохимической генетики человека. — М., 1973.
6. Malamos B., Koutras D. Q., Kostamic P. et al. // J. clin. Endocr. — 1966 — Vol. 26, N 7. — P. 688—695.
7. Podoba J. Q., Stukovsky R., Kovae R. // Ibid. — 1970. — Vol. 31, N 2. — P. 134—139.
8. Werner's Thyroid: A Fundamental a clin. text. / Eds S. H. Ungbar, L. E. Braverman. — 5-th Ed. — Philadelphia, 1986. — P. 640—641.

Поступила 18.02.93

A. D. Makarov, E. N. Bazarova, G. I. Kozlov — ASSOCIATION OF MULTINODULAR EUTHYROID GOITRE WITH SOME GENETIC MARKERS

Distribution of blood groups ABO, Rh, P_1 , and MN was studied in 85 patients with multinodular euthyroid colloid goitre. An association has been revealed between the presence of this disease and MN blood group, as well as the absence of P_1 antigen. These results permit us considering MN blood group and P_1 antigen absence as factors of risk for multinodular euthyroid colloid goitre.

А. И. Бухман, Г. И. Федосеева, Т. В. Пушина

К ПАТОГЕНЕЗУ ТИРЕОАЛГИЙ

Научно-консультативный отдел (зав.— доктор мед наук Г. И. Козлов) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Нередко у больных с заболеваниями щитовидной железы наблюдаются тиреоалгии. У разных пациентов боли имеют различную выраженность и локализацию. Тиреоалгии могут иметь очаговый или разлитой характер, быть постоянными или кратковременными, боли могут иррадиировать в определенные участки шеи, усиливаться при поворотах головы в ту или иную сторону и т. д. Связаны боли с патологическими процессами в самой железе (истинные тиреоалгии) или в расположенных рядом органах и тканях (псевдотиреоалгии). Причиной этих болей могут быть тиреоидиты, доброкачественные и злокачественные новообразования щитовидной железы, гематомы, ретенционные кисты, спаечные процессы в щитовидной железе, ларингиты, фарингиты, деформирующий спондилез и спондилартроз шейного отдела позвоночника, добавочные шейные ребра, особенности строения шиловидных отростков височных костей.

Материалы и методы

Проведено клиничко-рентгенологическое обследование 364 пациентов (18 мужского и 346 женского пола) в возрасте от 15 до 63 лет. Осуществлялись клиничко-лабораторные исследования, а также прямая рентгенография шейного отдела позвоночника и боковая краниография с участком верхнего отдела шеи. Физико-технические условия съемки: боковая краниография — мА 150, кV 50, экспозиция 1,65 с; прямая рентгенография шейного отдела позвоночника — мА 150, кV 40, экспозиция 1,25 с.

У всех больных были боли в области шеи, и необходимо было выяснить их происхождение для выбора метода лечения. Нас интересовали не любые цервикалгии, а лишь такие боли, которые возникали непосредственно в области щитовидной железы или, начинаясь в других отделах шеи, иррадиировали в щитовидную железу.

В 75, т. е. лишь в 1/4, случаях боли были связаны с заболеваниями щитовидной железы (тиреоидиты, злокачественные, реже доброкачественные новообразования, спаечные процессы после оперативного вмешательства и т. д.).

У 22 человек псевдотиреоалгии были обусловлены ларингитом, у 7 — фарингитом, у 204 — деформирующим спондилезом и спондилартрозом шейного отдела позвоночника, а в 33 случаях обнаружены одно- или двусторонние добавочные шейные ребра. Относительно редко (у 23 пациентов) боли возникали в связи с особенностями строения шиловидных отростков височных костей.

Из 75 больных, у которых тиреоалгии были связаны с заболеваниями щитовидной железы, 53 лечились по поводу тиреоидита (острого, подострого или хронического), 10 наблюдались в связи с новообразованиями щитовидной железы, 12 с различной тиреоидной патологией (гематома, спаечный процесс, ретенционная киста и др.).

Результаты и их обсуждение

Медленное увеличение щитовидной железы, как правило, не приводило к возникновению болей, а быстрое — при острых и подострых тиреоидитах, развитии некоторых злокачественных новообразований — нередко сопровождалось тиреоалгиями [1, 2, 7, 9, 12]. Истинные тиреоалгии обусловлены натяжением, прорастанием или давлением на капсулу щитовидной железы, в которой

заложены нервные окончания. Патогенез такого рода болей достаточно ясен, мы детально останавливаться на этом не будем.

Значительные трудности в дифференциальной диагностике представляют больные с псевдотиреоалгиями, в частности, больные с ларингитом и фарингитом. Это обусловлено анатомическим расположением гортани и глотки. Известно, что гортань находится на уровне тел C_{IV} — C_V и верхнего края тела C_{VII} , а доли щитовидной железы находятся на боковых поверхностях гортани. Глотка же, ее гортанный отдел, расположена непосредственно позади гортани. Такое анатомическое соседство органов создает определенные трудности в трактовке этиологии тиреоалгий. Для решения этой задачи мы тщательно изучали жалобы больного, клиническое течение болезни, использовали весь комплекс клиничко-лабораторных исследований. Жалобы при остром ларингите и фарингите часто были схожими с таковыми при остром тиреоидите: повышение температуры тела, боли в области передней поверхности шеи, усиливающиеся при глотании, поворотах головы, кашле. Боли нередко иррадиировали в нижнюю челюсть, уши, затылок. Однако при объективном исследовании больных с острым тиреоидитом в

Характер и выраженность тиреоалгий в зависимости от патологического процесса

Патологический процесс	Общее число больных	Незначительные боли в области шеи	Боли средней интенсивности	Сильные боли	Иррадиирующие боли	Боли при глотании, кашле
Острый тиреоидит	2	—	—	2	—	2
Подострый тиреоидит	15	6	7	—	9	1
Хронический тиреоидит	36	27	1	—	—	—
Доброкачественные новообразования щитовидной железы	3	3	—	—	—	—
Злокачественные новообразования щитовидной железы	7	5	2	—	5	2
Гематома, ретенционная киста, послеоперационный рубец	12	8	3	1	—	3
Ларингит	22	11	8	3	1	—
Фарингит	7	5	1	1	5	6
Деформирующий спондилез и спондилартроз	204	134	61	9	204	—
Добавочные шейные ребра	33	18	15	—	33	2
Особенности строения шиловидных отростков височных костей	23	6	17	—	23	2

этих случаях обычно определялись увеличение размеров щитовидной железы, ее резкая болезненность при пальпации и гиперемия кожи над ней, чего не наблюдалось у больных с фарингитом и ларингитом. При исследовании больных с ларингитом мы обратили внимание на то, что на рентгенограммах шеи у 18 из них выявлялось обызвествление хрящей гортани.

Большое значение в дифференциальной диагностике тиреоалгий придается выявлению патологических процессов в шейном отделе позвоночника — спондилоза и спондилоартроза (см. таблицу). Добавочные одно- или двусторонние шейные ребра также являются причиной возникновения тиреоалгий. Боли при деформирующем спондилозе и спондилоартрозе носят характер постоянных, тупых, ноющих.

При добавочных шейных ребрах жалобы больных обусловлены в каждом отдельном случае анатомическими особенностями добавочного ребра и главным образом его отношением к сосудисто-нервному пучку шеи, который испытывает из-за добавочного ребра чрезмерное натяжение и сдавление [4, 7], вследствие чего возникают боли в области шеи, чувство сдавления прилежащих органов, затрудненное глотание. Такие боли наблюдаются преимущественно у молодых женщин с длинной шеей.

Особое внимание мы уделяли состоянию шиловидных отростков височных костей. Из доступной литературы сведений по этому вопросу нам получить не удалось. Шиловидный отросток (*processus styloideus*) височной кости расположен латеральнее яремной ямы, выступая в направлении к низу и несколько кпереди [5], имеет разную длину. От него начинаются шилоглоточная, шилоподъязычная и шилоязычная мышцы, а также шилочелюстная связка. Из рентгеноанатомии известно [3], что кости лицевого черепа распадаются как бы на 3 этажа, или 3 дуги. Верхняя дуга, самая сложная и объемная, неподвижно сращена с передней частью основания черепа. Средняя дуга, образованная нижней челюстью, подвижно соединена с височными костями комбинированным нижнечелюстным суставом. Нижняя дуга, наименьшая, представлена подъязычной костью и подвешена к основанию черепа длинными связками, прикрепляющимися к шиловидным отросткам височных костей. Тиреоалгии могут быть связаны с изменениями лишь третьей дуги, так как при этом возможно изменение натяжения мышц и связок, прикрепляющихся к шиловидному отростку. Среди обследованных нами больных на рентгенограмме шиловидные отростки выявились у 322 (88,5%). Из 42 пациентов, у которых отростки не были обнаружены, у 36 имела место нестандартная рентгенологическая укладка и лишь у 6 отростки полностью отсутствовали (вариант нормы). Максимальная длина шиловидных отростков у наших больных составила 45—53 мм (29 человек), средняя длина — 39—44 мм (281 человек), у 12 пациентов выявлены короткие шиловидные отростки — 38 мм.

Обращала на себя внимание форма шиловидных отростков: у большинства она была обычной — в виде шила с некоторым заострением свободного конца, а в некоторых случаях шиловидный отросток был искривлен, изогнут либо его свободный

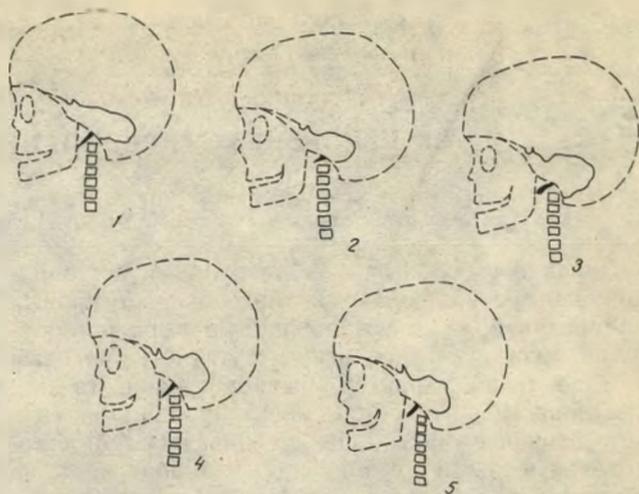


Рис. 1. Схематическое изображение разных вариантов шиловидных отростков височных костей.

1 — длинный, 2 — короткий, 3 — широкий, 4 — изогнутый, 5 — с закругленным концом

конец был закруглен (рис. 1). У 18 человек на рентгенограммах хорошо дифференцировались кортикальный и губчатый слои костной ткани шиловидных отростков.

Тиреоалгии наблюдались у 23 больных с длинными шиловидными отростками. Мы обратили внимание на то, что они были в возрасте старше 51 года. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что возрастные изменения жировой клетчатки способствуют натяжению соответствующих нервных волокон и формированию болей. Следует помнить, что переломы шиловидных отростков также могут сопровождаться болями (в наших наблюдениях 1 больной). Боли при длинных шиловидных отростках локализовались, как правило, вблизи угла нижней челюсти и иррадиировали в область щитовидной железы.

Из таблицы видно, что сильные боли в щитовидной железе часто были при остром тиреоидите. Незначительные боли наблюдались при хроническом и подостром тиреоидите, новообразованиях, гематомах, ретенционных кистах, послеоперационных рубцах, а также при деформирующем спондилозе, спондилартрозе и фарингите.

Для больных с шейными ребрами характерны незначительные боли и боли средней интенсивности. Длинные шиловидные отростки височных костей обычно сопровождалась болями средней интенсивности.

Псевдотиреоалгии носили иррадирующий характер. Это в первую очередь относится к таким нозологическим единицам, как деформирующий спондилоз и спондилоартроз, добавочные шейные ребра, фарингит, а также к больным с особенностями строения шиловидных отростков височных костей. Иррадирующие боли наблюдались также при подостром тиреоидите и злокачественных новообразованиях щитовидной железы.

Боли при глотании характерны для фарингита, нередко встречаются и у больных с острым тиреоидитом.

Наши данные о характере и выраженности тиреоалгий при тиреоидитах, доброкачественных и злокачественных новообразованиях щитовидной железы, гематомах, ретенционных кистах, послеоперационных рубцах, ларингите, фарингите,



Рис. 2. Боковая рентгенограмма черепа с участком верхнего отдела шеи больной А. Определяется длинный шиловидный отросток правой височной кости (показан стрелкой).

деформирующем спондилозе и спондилоартрозе, добавочных шейных ребрах совпадают с данными литературы [6, 8, 10, 11].

Приводим выписку из истории болезни.

Больная А., 51 года, находилась под постоянным наблюдением врачей ЭНЦ РАМН с 1982 г. по поводу хронического аутоиммунного тиреоидита с диффузным увеличением щитовидной железы III степени. Предъявляла жалобы на слабость, отеки конечностей и лица, сухость кожных покровов, а также на колющую боль в области угла нижней челюсти справа, отдающую в щитовидную железу.

При объективном исследовании щитовидная железа диффузно увеличена до III степени, плотноэластической консистенции, безболезненная, однако при поворотах головы боль из угла нижней челюсти иррадирует в щитовидную железу.

Общий анализ мочи и крови в норме. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови: ТТГ 5,4 нг/л, Т₃ 0,99 нмоль/л, Т₄ 68,11 нмоль/л. На боковой краниограмме черепа и шейного отдела позвоночника выявляется длинный шиловидный отросток височной кости справа (рис. 2).

Лечение больной тиреоидными препаратами оказалось неэффективным. При ультразвуковом исследовании структура щитовидной железы неоднородная, в правой доле щитовидной железы выявлен узел размером 21×16 мм. Больной предложено хирургическое лечение.

В 1984 г. произведена тотальная струмэктомия. Гистологическое исследование препарата показало наличие пролиферирующей коллоидной струмы с признаками повышения функции тиреоидного эпителия и выраженными явлениями хронического лимфоматозного струмита.

Больная переведена на заместительную гормональную терапию. В процессе последующего наблюдения в ЭНЦ РАМН больную продолжали беспокоить боли в области угла нижней челюсти справа, иррадирующие в зону экстирпированной щитовидной железы. Других жалоб больная не предъявляла.

В данном наблюдении боль была обусловлена длинным шиловидным отростком правой височной кости.

Выводы

1. Среди заболеваний щитовидной железы истинные тиреоалгии чаще всего встречаются при разных формах тиреоидитов, новообразованиях щитовидной железы, послеоперационных рубцах и обусловлены воздействием патологического про-

цесса на капсулу железы (натяжение, прорастание, давление и т. д.).

2. Из патологических процессов, не связанных непосредственно с болезнями щитовидной железы, но вызывающих тиреоалгии (псевдотиреоалгии), подавляющее большинство случаев приходится на ларингиты, фарингиты, а также на костную патологию, которые косвенно влияют на формирование болей.

3. Дифференциальную диагностику псевдотиреоалгий следует проводить с деформирующим спондилозом, спондилоартрозом, добавочными шейными ребрами (аномалия развития) и с особенностями строения шиловидных отростков височных костей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вернер С. Щитовидная железа.— Л., 1963.— С. 434, 441.
2. Ефимов А. С., Комиссаренко И. В., Скробанская Н. А. Неотложная эндокринология.— М., 1982.— С. 78.
3. Майкова-Строганова В. С., Рохлин Д. Г. Кости и суставы в рентгеновском изображении. Голова.— М., 1955.— С. 47—48.
4. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов.— М., 1964.— С. 504—508.
5. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека.— М., 1963.— Т. 1.— С. 294—296.
6. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология.— М., 1991.— С. 149—159.
7. Юмашев Г. С., Фурман М. Е. Остеохондрозы позвоночника.— М., 1984.— С. 51—53.
8. Hamburger J. A. // Ann. intern. Med.— 1986.— Vol. 104, N 2.— P. 219—224.
9. Leslie J., De Groot A. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 1.— P. 683—684; 766—768.
10. Madeddu G., Casu A. K., Tanda F. et al. // J. nucl. Med.— 1988.— Vol. 32, N 2.— P. 91—100.
11. Volpe R. // Clin. Endocr. Metab.— 1979.— Vol. 8.— P. 81—95.
12. Yamamoto M., Saito S., Sakurada T. et al. // Endocr. jap.— 1988.— Vol. 35, N 6.— P. 833—839.

Поступила 06.04.93

A. I. Bukhman, G. I. Fedoseyeva, T. V. Pushina — ON THE PATHOGENESIS OF THYROALGIA

The authors analyze thyroalgias occurring in various thyroid diseases and diseases of the adjacent organs and

tissues. They come to a conclusion that as far as thyroid diseases are concerned, true thyroalgias are the most incident in various thyroiditis forms, thyroid tumors, postoperative cicatrices, and are explained by the pathologic process impact on glandular capsule (stretching, intergrowth, pressure, etc.). Of diseases not directly related to thyroid but causing thyroalgias (pseudothyroalgias) laryngitis, pharyngitis, and osseous

conditions are the most incident, which indirectly influence pain development. Pseudothyroalgias should be differentiated from such osseous changes in the neck as deforming spondylitis, spondylarthrosis, extra cervical ribs (a developmental abnormality), and structural specificities of temporal bone styloid processes.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.441-006.5-072.1

С. Л. Внотченко, Т. А. Океанова, М. Э. Бронштейн, С. Б. Нефедов, Г. И. Федосеева

ТОНКОИГОЛЬНАЯ ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ И МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ФОРМ ЗОБА

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

(Много)узловой зоб — собирательное клиническое понятие, применяемое к заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) с различной морфологической основой — (много)узловому эндемическому и спорадическому зобу (микроскопически чаще всего коллоидный пролиферирующий), аденоме ЩЖ или первично-множественным аденомам, злокачественным опухолям, кистам (кистозные зобы), аутоиммунному тиреоидиту (АТ) — диффузной форме (имитация узлов гипертрофированными дольками железы) или диффузно-узловой форме, сочетанному поражению ЩЖ (аденома, узловой зоб, рак на фоне АТ, диффузного токсического и других вариантов зоба) (табл. 1). Нетиреоидные заболевания — срединная или боковая киста шеи, киста околощитовидной железы, липома и т. д. — также могут имитировать узлообразование в ЩЖ. Необходимость выяснения природы узлообразования очевидна.

Пункционная биопсия ЩЖ до сих пор остается единственным способом прямой оценки как структурных изменений в железе, так и установления гистогенеза образований в области ЩЖ и шеи. Широкое применение его обусловлено высокой чувствительностью и специфичностью [11]. Из двух известных вариантов метода — тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и трепанобиопсии — применяют главным образом первый, так как трепанобиопсия, не имея явных преимуществ в диагностике, несомненно, более травматична. В ЭНЦ мы применяем тонкоиголь-

Таблица 1

Сопоставление (в %) клинического и нозологического диагнозов у больных, оперированных по поводу узлообразования в ЩЖ (нозологический диагноз верифицирован гистологическим исследованием)

Нозологический диагноз	Клинический диагноз	
	узловой зоб	многоузловой зоб
Узловой зоб эндемический, спорадический	31	2
Многоузловой зоб эндемический, спорадический	18	50
Киста (кисточный зоб)	4	4
Аденома (ы)	26	13
Рак (макроопухоль)	9	8
Хронический тиреоидит	4	10
Сочетанная патология	8	13

ную пункционную биопсию без аспирации (ТПБ), что позволяет получить цитологические препараты более высокого качества.

К традиционным задачам ТПБ относят подтверждение или опровержение диагноза злокачественной опухоли ЩЖ, определение ее структуры. На нашем материале в 5—7% случаев всех пункций, включая диффузные и узловые формы зоба, цитограмма пунктата указывала на малигнизацию. Процент ее относительно невелик, поскольку тех больных, у которых клиническая картина с наибольшей вероятностью указывала на злокачественную опухоль ЩЖ, направляли на обследование в онкологические учреждения. В практике эндокринолога основные задачи ТПБ ЩЖ — выявление в тиреоидной ткани морфологических изменений, определяющих выбор хирургической тактики, и дифференциальная диагностика АТ и заболеваний со сходной клинической симптоматикой.

Материалы и методы

Опыт применения ТПБ в разных клиниках, в том числе в нашей, показал, что оптимальный результат достигается в случае выполнения метода одним клиницистом, имеющим достаточный опыт (не менее 500 пункций в год), и одним квалифицированным цитологом во избежание разной интерпретации одинаковых изменений в ЩЖ [4, 7, 10, 16]. Описание цитограмм пунктата ЩЖ при различных ее заболеваниях представлено в методических рекомендациях [3].

На нашем материале (около 800 пункций ежегодно) ТПБ ЩЖ позволяет получить цитологический материал в 90% случаев (сюда включены все пункции независимо от характера увеличения ЩЖ). По данным литературы, эта величина колеблется от 88 до 97% [5, 8, 14, 16—18]. Если пунктат содержал только периферическую кровь либо недостаточное количество тиреоидных клеток или цитологическое заключение явно противоречило клиническому диагнозу, ТПБ выполняли повторно.

Мы провели ретроспективный анализ результатов 282 ТПБ ЩЖ у 256 больных, оперированных в хирургическом отделении (зав. — проф. К. Н. Казеев) института по поводу (много)узловой зоба в 1986—1989 гг. Цитологические заключения сопоставляли с гистологическими, с клиническим диагнозом, результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и сканирования (сканирования) ЩЖ.

Результаты и их обсуждение

Цитологические заключения совпали с гистологическими у 217 из 256 (84,8%) больных. Для оценки информативности ТПБ при разных заболеваниях ЩЖ по гистологическим заключениям выделены 3 группы больных: 1-я — 153 больных

Таблица 2

Информативность цитограммы пунктата и УЗИ ЩЖ у больных с узловыми формами зоба (ретроспективный анализ у оперированных больных)

Группа больных	Полное совпадение результатов, %	
	цитологических и гистологических заключений	описания сонограммы с операционными данными (описанием макрпрепарата)
1-я — (много)узловой коллоидный зоб	96,1	87,5
солитарный узел	96,0	88,9
многоузловой зоб	95,7	81,8
киста (кистозный зоб)	100	100
2-я — аденома(ы) ЩЖ	67,0	86,1
солитарная	65,4	85,7
множественные	75,0	80,0*
сочетание аденомы и узлов	66,7	80,0
3-я — рак ЩЖ	75,0	100*

* Малое число наблюдений.

с (много)узловым зобом, чаще всего имеющим структуру коллоидного пролиферирующего; 2-я — 91 больной с аденомой ЩЖ; 3-я — 12 больных раком ЩЖ разнообразного типа строения.

1-я группа включала обследованных с солитарным узлом (75), с множественными узлами (70), а также с кистами (кистозными зобами — 8). Все они были оперированы по клиническим показаниям — в связи с большими размерами зоба, сужением и/или смещением трахеи и пищевода, плотной консистенцией узлов, увеличением размеров зоба, несмотря на лечение тиреоидными препаратами. Цитологические заключения совпали с гистологическими у 96,1 % больных 1-й группы — 96 % больных с солитарным узлом, 95,7 % с многоузловым зобом и 100 % с кистами ЩЖ (табл. 2). У остальных 6 (3,9 %) больных ошибочно диагностирована аденома (у 3 с солитарным узлом и у 3 с многоузловым зобом). Результаты УЗИ ЩЖ соответствовали операционным данным (описанию макрпрепарата) у 42 (87,5 %) из 48 больных, причем совпадение оказалось полным у больных с кистозным зобом (100 %); у остальных 12,5 % имелись рас-

хождения (у 2 больных по сонограмме описаны дополнительные узлы, у 2 конгломерат узлов расценен как солитарный узел, у 2 сделано заключение об АТ).

Сцинти(скано)грамма ЩЖ выполнена 82 больным 1-й группы: 42 с солитарным узлом и 40 с многоузловым зобом. Очаговое поражение ЩЖ выявлено у 74,4 % больных, из них у 57,3 % — «холодный» узел, у 17,1 % — «горячий-теплый». У 18,3 % накопление радионуклида было диффузно неравномерным, у 7,3 % получено нормальное изображение ЩЖ (табл. 3). У больных с многоузловым зобом сцинти(скано)грамма отличалась таким же разнообразием, как и при АТ, с которым обычно проводится дифференциальная диагностика, поэтому данное обследование оказалось практически бесполезным [1].

Во 2-ю группу вошли 55 больных с солитарной аденомой ЩЖ, 12 с первично-множественными аденомами, 24 с аденомой (аденомами) в сочетании с многоузловым зобом, преимущественно коллоидного строения. Цитологические заключения полностью совпали с гистологическими в 67 % случаев — у 65,4 % больных с солитарной аденомой, 75 % с множественными аденомами, 66,7 % с сочетанной патологией (см. табл. 2). У остальных 30 (33 %) больных 2-й группы клеток аденомы в пунктате не оказалось: у 18,7 % получено содержимое кистозной полости, у 12,1 % цитограмма пунктата соответствовала узловому коллоидному зобу, у 2,2 % — АТ. Полученные результаты требуют пояснений. Дегенеративные изменения в аденомах действительно имели место, что подтверждено гистологическим исследованием, в пунктате оказалось только содержимое кистозной полости, но не клетки аденомы, следовательно, эти пункции можно расценить как неинформативные. Если учитывать аденомы без дегенеративных кистозных изменений, совпадение цитологических и гистологических заключений возрастает до 82,4 %.

Таким образом, результат ТПБ в значительной мере зависит от наличия в аденоме дегенеративных изменений. У больных с цитологическим заключением «узловой коллоидный пролиферирующий зоб» аденома, как выяснилось при гистологическом исследовании, имела смешанное строение. Преобладающими были структуры, характерные

Таблица 3

Данные сцинтиграфии (сканирования) ЩЖ у больных с узловыми формами зоба

Группа больных	Гистологическое заключение	Число больных	Сцинти (скано) грамма			
			«холодные» узлы	«горячие-теплые» узлы	диффузно-неоднородное накопление радионуклида	норма или диффузное увеличение с равномерным накоплением
			частота, %			
1-я	(Много)узловой коллоидный зоб	82	57,3	17,1	18,3	7,3
	солитарный узел	42	61,9	21,4	9,5	7,1
	многоузловой зоб	40	52,5	12,5	27,5	7,5
2-я	Аденома (ы)	46	67,4	13,0	15,2	4,4
	солитарная	24	87,5	8,3	—	4,2
	множественные	10	60,0	20,0	20,0	—
	сочетание аденомы и узлов	12	33,3	16,6	41,7	8,3
3-я	Рак ЩЖ	12	83,4	8,3	8,3	—

для фетальной аденомы, но имелись и участки с морфологическими признаками узлового коллоидного зоба. У 2,2 % больных цитограмма соответствовала АТ, который действительно имел место в доле, но клеток аденомы в пунктате не было.

УЗИ было проведено 36 больным 2-й группы: у 86,1 % описание сонограммы совпало с операционными данными, в том числе у 22 % по УЗИ определенно высказано мнение о наличии аденомы (в подгруппе больных с солитарной аденомой — у 28,5 %), что подтверждено гистологическим исследованием. У 3 больных с солитарной аденомой из 21 (14,3 %) при УЗИ диагностирован конгломератный зоб. У 1 больной с сочетанной патологией по сонограмме диагностирован АТ, подтвержденный гистологически, но не аденома в сочетании с коллоидными узлами. Кистозные изменения обнаружены при УЗИ в 30 % аденом, что соответствовало гистологическим заключениям.

Сцинтиграфия (сканирование) ЩЖ выполнены 46 больным 2-й группы (см. табл. 3). У 80,4 % имелось очаговое поражение — 67,4 % «холодных» узлов и 13 % «горячих-теплых». В случаях солитарной аденомы «холодный» узел выявлялся в 10 раз чаще, чем «горячий-теплый».

В 3-й группе было 12 больных с аденокарциномой ЩЖ в виде солитарного образования. По гистологическому заключению в 3 случаях была папиллярная аденокарцинома, в 4 — папиллярно-фолликулярная, в 4 — фолликулярная, в 1 — папиллярная цистаденокарцинома. Ни у одного из больных этой группы не было клинических признаков злокачественной опухоли ЩЖ. Данные ТПБ совпали с гистологическим заключением в 75 % случаев. У остальных больных имело место расхождение результатов: у 1 по цитограмме диагностирован пролиферирующий зоб, у 1 — АТ, у 1 — фетальная аденома. В первых 2 случаях зобные изменения и АТ действительно имелись в тиреоидной ткани, окружающей опухоль (т. е. игла не попала в опухоль), в третьем оказалась фолликулярная аденокарцинома.

УЗИ ЩЖ было проведено лишь 4 больным этой группы. Описание сонограммы во всех случаях соответствовало узловому зобу без каких-либо особых признаков, отличающих данную группу больных. Однако следует подчеркнуть, что речь идет о начальных формах заболевания с небольшими размерами опухоли без признаков метастазирования и инфильтративного роста. На сцинти (скано)граммах ЩЖ очаговое поражение обнаружено у 91,7 % больных, «холодные» узлы визуализировались в 10 раз чаще, чем «горячие-теплые» (см. табл. 3).

Ретроспективный анализ проведенных исследований показал, что в 65,4—100 % случаев результат ТПБ ЩЖ совпадает с гистологическим заключением. Минимальная частота совпадений обнаружена при солитарной аденоме ЩЖ, преимущественно фолликулярного и смешанного строения (с участками фетального строения и узлового зоба), максимальная — у больных с кистами (кистозным зобом) и (много)узловым зобом. Заслуживает внимания тот факт, что наличие кистозных изменений в аденоме снижает информативность ТПБ [6]. Полученные нами результаты

ТПБ ЩЖ существенно не отличаются от представленных в литературе [4, 5, 10, 14—19, 21]. Анализ диагностических ошибок указывает на две группы причин, обуславливающих расхождение между цитологическим и гистологическим заключением. Первая — отсутствие в пунктате клеточного материала из исследуемого образования (игла не попала в образование вследствие его малых размеров или попала в кистозную полость, сформировавшуюся в узловом зобе либо аденоме); эта группа ошибок в какой-то степени устранима с применением ТПБ под контролем УЗИ. Вторая группа — трудности цитологической диагностики (фактически естественные пределы метода), а именно: диагностика сочетанной патологии ЩЖ, диагностика узловых образований, имеющих смешанное строение; дифференциальная диагностика фолликулярной аденомы и высокодифференцированной фолликулярной аденокарциномы [7, 8, 16], аденомы из клеток Гюртле—Ашкенази и АТ с гиперплазией клеток Гюртле—Ашкенази, аденомы и рака из клеток Гюртле—Ашкенази, лимфомы и АТ [5, 12].

Мы не наблюдали осложнений биопсии, описанных в литературе [9, 13]. Прогрессирования опухолевого роста после пункции мы и не могли отметить, так как эти больные были в ближайшие сроки оперированы.

Из методов визуализации ЩЖ оптимальным дополнением к ТПБ является УЗИ. Следует подчеркнуть, что представленные в данной работе результаты УЗИ являются обобщением исследований, проведенных в разных лечебных учреждениях, и не могут рассматриваться как предел возможностей этого метода. Использование сцинтиграфии (сканирования) ЩЖ во многих случаях оказалось неоправданным, поскольку метод позволяет лишь визуализировать тиреоидную ткань и выявить очаговое или диффузное поражение (в большинстве случаев «холодный» узел), но на остальные вопросы (АТ или узловой зоб? киста, или узловой зоб, или опухоль? сочетанная патология?) ответить не может. Малигнизация выявляется, по нашим данным, у 10 % больных с «горячим-теплым» узлом, у 14 % больных с «холодным» узлом, у 13 % больных с диффузно-неоднородным распределением радионуклида. Таким образом, «холодный» узел с большей вероятностью может оказаться злокачественным, но гораздо чаще это доброкачественный процесс; вместе с тем «горячий-теплый» узел или диффузно-неоднородное накопление радионуклида не исключает малигнизацию [20]. Очевидно, поиск злообразования быстрее и безопаснее проводить с помощью УЗИ, а сцинтиграфия (сканирование) должна иметь гораздо более узкую сферу применения.

Результаты УЗИ ЩЖ демонстрируют достаточно высокий уровень совпадений с операционными данными (описанием макропрепарата) (см. табл. 2). Для выявления изменений тиреоидной структуры на микроскопическом уровне, безусловно, предпочтительнее ТПБ, однако следует подчеркнуть, что результативность метода в большой мере зависит от квалификации врача, производящего пункцию, его умения выбрать участки ЩЖ для получения материала.

Наши наблюдения, как и данные литерату-

ры [2, 5], свидетельствуют о том, что многоузловой зоб требует такого же обследования, как и солитарный узел ЩЖ, так как по онкологическому риску эти заболевания не имеют существенных различий. Вместе с тем показания к оперативному лечению больных с (много)узловым зобом достаточно четкие (большие размеры зоба, явления сдавления органов шеи, загрудинный зоб, подозрение на малигнизацию). При небольших зобах и отсутствии данных за аденому и аденокарциному больные нуждаются в консервативном лечении тиреоидными препаратами и наблюдении эндокринолога. Рассмотренные методы обследования — ТПБ и УЗИ ЩЖ — необходимы для квалифицированной диагностики заболевания и обоснованного выбора лечебной тактики. Повторное применение этих методов в динамике позволяет своевременно направить нуждающихся на оперативное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанова Т. А., Бронштейн М. Э., Базарова Э. Н., Козлов Г. И. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 2. — С. 11—16.
2. Океанова Т. А., Внотченко С. Л., Бронштейн М. Э. // Там же. — № 6. — С. 17—23.
3. Современные принципы обследования больных с заболеваниями щитовидной железы. Метод. рекомендации / Внотченко С. Л., Океанова Т. А., Федосеева Г. И. и др. — М., 1988.
4. Asp A. A., Georgitis W., Waldron T. J. et al. // Amer. J. Med. — 1987. — Vol. 83, N 3. — P. 489—493.
5. Cusick E. L., Krukowski Z. H., Mac Intosh C. A., Matheson N. A. // Brit. med. J. — 1991. — Vol. 303, N 6793. — P. 20—22.
6. De Los Santos E. T., Keyhani-Rofagna S., Cunningham J. J., Mazzaferri E. L. // Arch. intern. Med. — 1990. — Vol. 150, N 7. — P. 1422—1427.
7. Franklyn J. A., Sheppard M. C. // Brit. med. J. — 1987. — Vol. 295, N 6597. — P. 510—511.
8. Griffin J. E. // Amer. J. med. Sci. — 1988. — Vol. 296, N 5. — P. 336—347.
9. Jayaram G., Aggarwal S. // Acta cytol. — 1989. — Vol. 33. — P. 940—941.

10. Liel Y., Sobel R. J. // Amer. J. Med. — 1988. — Vol. 84, N 4. — P. 798—799.
11. LiVolsi V. A. // Surgical Pathology of the Thyroid. — Philadelphia, 1990. — P. 367—381.
12. Matsubayashi S., Tamai H., Morita T. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1990. — Vol. 79, n 2. — P. 170—174.
13. Merino M. J., LiVolsi V. A. // Lab. Invest. — 1990. — Vol. 62. — P. 59.
14. Merle S., Zajdela A., Joly J. // Ann. Endocr. — 1987. — Vol. 48, N 1. — P. 63—67.
15. Muller P., Krahnert S., Herrmann F., Hamsch K. // Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1986. — Bd 131, N 6. — S. 533—540.
16. Munn J. S., Casteli M., Prinz R. A., Walloch J. L. // Amer. Surg. — 1988. — Vol. 54, N 7. — P. 438—443.
17. Ramaciotti C. E., Pretorius H. T., Chu E. W. et al. // Arch. intern. Med. — 1984. — Vol. 144, N 6. — P. 1169—1173.
18. Schmidt K. W., Lucciarini P., Ladurner D. et al. // Acta cytol. — 1987. — Vol. 31, N 5. — P. 591—594.
19. Simonin R., Barnoin M., Heim M. // Rev. franc. Endocr. clin. — 1987. — Vol. 28, N 3. — P. 177—182.
20. Smith M., McHenry C., Jarosz H. et al. // Amer. Surg. — 1988. — Vol. 54, N 7. — P. 448—449.
21. Westman-Naeser S., Grimelius L., Johansson H., Malmaeus J. // Upsala J. med. Sci. — 1986. — Vol. 91, N 1. — P. 67—76.

Поступила 28.01.93

S. L. Vnotchenko, T. A. Okeanova, M. E. Bronstein, S. B. Nefyodov, G. I. Fedoseyeva — FINE NEEDLE PUNCTURE BIOPSY AND METHODS TO IMAGE THE THYROID IN THE DIAGNOSIS OF NODULAR GOITER

A retrospective analysis of the findings of fine needle puncture biopsy of the thyroid in 256 patients operated on for nodular goiter is presented. Cytologic findings coincided with the histologic in 84.8 % of cases. The coincidences were the most frequent in (multiple) nodular colloid goiter and thyroid cysts (95.7=100 %) and the least so in solitary adenoma (65.4 %) predominantly of a follicular structure. In thyroid cancer the data correlated in 75 % of cases. The presence of cystous changes in adenoma made the investigation less informative. Findings of ultrasonic examination of the thyroid coincided with operative findings in 87.5 % of patients with (multiple) nodular goiter and in 86.1 % of those with adenomas. Ultrasonography as a method for thyroid imaging is preferable to scintigraphy (scanning) and is an optimal supplement to puncture biopsy of the thyroid.

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Е. Л. ЧОЙНЗОНОВ, С. В. ДУБСКИЙ, 1993

УДК 616.441-006.6-036.1

Е. Л. Чойнзонов, С. В. Дубский

СЛУЧАЙ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ДИСТОПИРОВАННОЙ В КОРЕНЬ ЯЗЫКА

Отделение опухолей головы и шеи (руководитель З. Д. Кицманюк) НИИ онкологии (дир. — член-корр. РАМН Б. Н. Зырянов) Томского научного центра СО РАМН

Чрезвычайная вариабельность формы и положения щитовидной железы обусловлена отклонениями в ее эмбриональном развитии. Специальными исследованиями показано, что приблизительно в половине случаев остатки ткани щитовидной железы обнаруживаются в области подъязычной кости, корне языка [1].

Клинически дистопия в корень языка определяется достаточно редко и проявляется, как правило, при развитии в железе патологических процессов. Чаще — это зоб, кистозное перерождение. Рост зоба обычно приводит к нарушению глотания, дыхания, осложняется кровотечением, зарегистрированы случаи малигнизации. Из 130 наблюдений рака языка в клиниках Онкологического научного центра РАМН рак корня

языка из дистопированных остатков щитовидной железы встретился лишь у 1 больного [2]. Ряд других авторов также располагают единичными наблюдениями [3—5].

Учитывая редкость данной патологии, мы считаем полезным привести собственное наблюдение.

Больная С., 28 лет, обратилась в клинику опухолей головы и шеи НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН 2 января 1990 г. Больная жаловалась на дискомфорт в горле при глотании, кровоточивость из корня языка, затруднение дыхания в положении лежа на спине. В 1988 г. почувствовала опухоль в области корня языка, дважды обращалась к оториноларингологу, стоматологу по месту жительства, однако они патологии не обнаружили. Дискомфорт при



Рис. 1. Сцинтиграмма щитовидной железы.

Очаг накопления радиофармпрепарата определяется в проекции корня языка и отсутствует в месте типичного расположения щитовидной железы.



Рис. 2. Полученная морфологическая картина фолликулярного рака при исследовании послеоперационного материала.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120.

глотании, затруднение дыхания, кровоточивость из опухоли усилились, что побудило больную уже в 3-й раз обратиться к оториноларингологу в 1989 г. После проведенного обследования в онкологическом диспансере по месту жительства был поставлен диагноз «аберрантный зуб корня языка (?)», и больная направлена в НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН.

При поступлении пальпаторно шейные лимфоузлы не определялись. Открытие рта в полном объеме. В толще корня языка пальпируется опухоль 5×4 см плотноэластической консистенции, покрытая нормальной слизистой с участком эрозии до

0,5 см в диаметре. В проекции обычного расположения щитовидная железа пальпаторно не определялась. При ультразвуковом исследовании в проекции типичного расположения щитовидной железы ткани, сходной по эхогенности, не выявлено. По данным сцинтиграфии, в проекции корня языка визуализировался очаг накопления радиофармпрепарата (рис. 1).

Кроме того, было трижды проведено цитологическое исследование пунктата из опухолевой ткани. Получено заключение: высокодифференцированный рак щитовидной железы.

В связи со значительными размерами опухоли было решено выполнить оперативное вмешательство наружным доступом. 8 февраля 1990 г. произведены надподъязычная фаринготомия, тиреоидэктомия с резекцией корня языка. Интубация через трахеостому. Во время трахеостомии выполнена ревизия — щитовидная железа в месте ее обычной локализации не обнаружена. Послеоперационный период протекал без осложнений. В ранние сроки была назначена заместительная терапия тиреоидином по 0,1 г 2 раза в сутки с последующим увеличением дозы до 0,3 г/сут. Явлений паратиреоидной недостаточности не наблюдалось. При гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлен фолликулярный рак (рис. 2).

При динамическом наблюдении в течение 3 лет общее состояние больной удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Данных, указывающих на рецидив опухоли и метастазирование, не получено. Больной проводится заместительная терапия тиреоидными препаратами. Социальная и трудовая реабилитация полная.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валдина Е. А., Пучков Ю. Г. // *Вопр. онкол.*— 1975.— № 3.— С. 16—18.
2. Матякин Е. Г., Алферов В. С., Федорова Е. Н. // *Стоматология.*— 1981.— № 4.— С. 71.
3. Михайлов Ю. М., Димова М. Н. // *Хирургия.*— 1981.— № 6.— С. 95—96.
4. Пропп Р. М. // *Там же.*— 1964.— № 12.— С. 122—123.
5. Пропп Р. М., Фалилеев Г. В., Заридзе Д. Г. // *Там же.*— 1974.— № 1.— С. 44—47.

Поступила 25.03.93

© Э. П. КАСАТКИНА, Е. А. ОДУД, 1993

УДК 616.379-008.64-085.874.2

Э. П. Касаткина, Е. А. Одуд

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ В ДИЕТОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА (ЛЕКЦИЯ)

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав.— проф. Э. П. Касаткина) Центрального института усовершенствования врачей, Москва

Сахарный диабет (СД) относится к числу эндокринно-обменных заболеваний, при которых диетотерапия является одним из основных методов лечения. В настоящее время во всем мире наиболее целесообразной в комплексной терапии данного заболевания признана физиологическая диета, которая содержит необходимое для полноценной жизни большое количество калорий при сбалансированном соотношении белков, жиров и углеводов.

Однако традиционное планирование питания при СД, построенное только на физиологической сбалансированности основных пищевых ингредиентов и расчете энергетической ценности каждого приема пищи, недостаточно учитывает один из главных посталиментарных эффектов пищи — ее влияние на уровень сахара в крови. Это приводит к ограничению рациона питания больного СД за счет исключения из меню высокоуглеводных продуктов и блюд, предполагаемый гликемический потенциал которых считается высоким. Например, в диете больного СД традиционно исключаются или ограничиваются изделия из белой пшеничной муки (в том числе макаронные продукты и вермишель), некоторые зерновые крупы (рис, пшеничная и манная крупы), а также некоторые сладкие десертные продукты (мороженое). Такие ограничения популярных и любимых продуктов и блюд в рационе питания больного СД нередко способствуют появлению у больного инсулинзависимого СД (ИЗСД), особенно у детей, негативного отношения к рекомендациям врача, что в свою очередь приводит к достаточно частым нарушениям диеты и как следствие к декомпенсации углеводного обмена.

Убедительной мотивацией для соблюдения назначений врача служит легализация в меню продуктов, которые до заболевания привычно входили в питание больного ребенка (конечно, при условии, что эти продукты обладают невысокими гликемическими свойствами). При таком подходе к формированию диеты заболевший ребенок и члены его семьи быстрее адаптируются к назначению врача, что помогает эффективнее добиваться компенсации заболевания.

Анализ и оценка гликемических эффектов различной пищи позволяют не только расширить диету у больного ИЗСД за счет включения в нее популярных углеводсодержащих продуктов, обладающих невысокими гликемическими потенциалами, но и дают возможность в перспективе достичь максимальной адекватности назначаемой заместительной инсулинотерапии заранее планируемому повышению уровня сахара в крови после приема пищи. Отсутствие четких представлений о гликемическом потенциале различных продуктов на сегодняшний день создает трудности на пути решения этой задачи. Кроме того, замена продуктов в питании больного, получающего экзогенный инсулин, без учета различной выраженности посталиментарного гипергликемического ответа может привести к несоответствию назначаемой инсулинотерапии.

Следует подчеркнуть, что особенно важное значение приобретает оценка гликемического влияния пищи при назначении больному ИЗСД интенсифицированного режима инсулинотерапии, направленного главным образом на нивелирование гликемического эффекта пищи.

Для оценки гликемического влияния пищи и сравнительной характеристики углеводсодержащих продуктов по данному признаку в 80-х годах группой канадских ученых во главе с Д. Дженкинсом был предложен такой показатель, как гликемический индекс (ГИ). Его использование позволяет определить различные продукты и блюда в зависимости от выраженности их гликемического действия и является новым подходом к планированию питания у больных ИЗСД, так как учитывает не только химический состав рекомендуемой пищи и количество в ней углеводов, но и особенности абсорбции углеводов в организме больного.

В результате многочисленных исследований был выявлен ряд факторов, влияющих на абсорбцию углеводов из углеводсодержащих продуктов, что и определяет различия их гликемических эффектов.

Факторы, определяющие посталиментарную гликемию

В течение долгих лет концепция всасывания углеводов из пищи базировалась на том, что уровень сахара в крови после еды зависит только от количественного и качественного содержания в ней углеводов. Поэтому считалось, что различные продукты, одинаковые по составу углеводов, имеют равноценный гликемический эффект. Вопреки такой точке зрения, исследования посталиментарных гликемических эффектов, проведенные в течение последних 20 лет, достоверно показали, что не отличающиеся по химическому составу углеводные продукты по-разному влияют на содержание глюкозы в крови.

Р. Старо и соавт., исследуя гликемические эффекты различной пищи, обосновали нетрадиционную точку зрения на процессы ассимиляции углеводистой пищи. Согласно предложенной Р. Старо концепции, на абсорбцию содержащихся в продуктах углеводов влияет не только их химическая структура и количественное содержание, но и в немалой степени другие многочисленные факторы. В итоге исследований, проведенных этой группой ученых, было определено более 10 факторов, влияющих на ассимиляцию углеводов из продуктов питания. Безусловно, самыми главными факторами, определяющими постпрандиальную гликемию, были признаны количество и состав углеводов в продукте. При этом отмечалось, что именно от состава углеводов (простые или сложные) в наибольшей степени зависит подъем уровня сахара в крови: простые углеводы обуславливают значительно более быстрый и высокий подъем посталиментарной гликемии, чем сложные. Поэтому потребление продуктов, содержащих простые (легкоусвояемые) углеводы, всегда рекомендовали избегать при СД.

В то же время овощи, фрукты, ягоды, несмотря на высокое содержание в них легкоусвояемых углеводов, не устранились из рациона больных СД. Это объяснялось не только тем, что данные продукты содержат фруктозу (до 50%), которая в основном метаболизируется в печени в гликоген (при достаточном уровне инсулина) и поэтому в меньшем количестве поступает в периферическую циркуляцию. Оказалось, что содержащиеся в плодово-ягодных продуктах пищевые волокна (ПВ) также оказывают выраженное влияние на углеводный обмен.

Несмотря на то что фармакодинамические свойства ПВ до настоящего времени окончательно не изучены и механизм протекторного действия ПВ полностью не выяснен, предполагается, что благоприятное действие ПВ на углеводный обмен обусловлено следующими эффектами. Во-первых, растворимые ПВ замедляют процессы всасывания углеводов из тонкой кишки путем образования с ними неабсорбируемых комплексов; этот механизм действия ПВ приводит к уменьшению абсолютного количества всасываемых углеводов. Во-вторых, ПВ пролонгируют время эвакуации пищи из желудка, поэтому удлиняется время абсорбции доступных быстро гидролизующихся углеводов в тонкой кишке. В-третьих, ПВ потенцируют действие гастрических ингибиторных ферментов и тормозят активность пищевых амилаз, а также влияют на содержание кишечного глюкагона, что оказывает опосредованное влияние на уровень инсулинемии и в итоге на повышение количества сахара в крови.

Кроме того, установлено, что при употреблении пищи, обогащенной клетчаткой, у больных инсулиннезависимым СД (ИНЗСД) и ИЗСД повышается толерантность к углеводам.

Возможно, что растворимые ПВ потенцируют чувствительность клеток-мишеней к инсулину, хотя точный механизм такого их действия остается неясным.

Таким образом, результаты многочисленных исследований по изучению влияния ПВ на углеводный обмен показали, что наличие их в пище служит одним из факторов, улучшающих контроль за диабетом. Разработка диеты с увеличением в ней процента высоковолокнистых продуктов является сегодня одним из актуальных вопросов в диетотерапии СД. Однако прием высокоуглеводной и высоковолокнистой пищи не всегда характеризуется прямой зависимостью между содержанием в продукте волокон и степенью подъема уровня сахара в крови, что свидетельствует о наличии и других факторов, влияющих на гликемические эффекты.

Так, изучение посталиментарной гликемии после приема порций отварного (целого) риса и блюда, приготовленного из рисовой муки, одинаковых по количественно-качественному углеводному составу и содержанию ПВ, показало, что гликемический эффект продукта, изготовленного из рисовой муки, выше такового целых зерен риса. Аналогичным доказательством влияния физической формы продукта (зерновая или помол) является разница гликемических эффектов порций обычного хлеба и спагетти, изготовленных из одного сорта пшеничной муки и соответственно эквивалентных по содержанию углеводов: гликемический эффект был более значительным после употребления порции хлеба.

Кроме физической формы продукта, существенное влияние на посталиментарную гликемию оказывают различные способы обработки овощей и фруктов. Установлено, что гликемический эффект фруктово-овощных десертов, приготовленных вручную, ниже гликемического эффекта от гомогенизированных пюре, приготовленных из тех же продуктов с помощью миксера. Невысокий гликемический эффект при ручной (крупной) резке, вероятно, связан с более медленной абсорбцией углеводов в желудочно-кишечном тракте, чем при механической резке.

Посталиментарный эффект пищи зависит и от содержания в некоторых сырых продуктах натуральных ингибиторов ферментативных пищеварительных процессов и присутствия в них антинутриентов (лектины, фетаты, танины, протеинокрахмал и др.), которые сохраняются и в приготовленной пище. Можно предположить, что они замедляют процессы всасывания углеводов из продуктов, но доступный на сегодняшний день метод химического анализа не позволяет достаточно достоверно доказать степень их влияния на гликемию. Различные способы кулинарного приготовления пищи, возможно, также влияют на уровень посталиментарной гликемии, так как степень «разрушения» антинутриентов зависит от термической обработки пищи.

В начале 70-х годов из пшеницы были выделены α -амилазные ингибиторы, добавление которых к крахмалсодержащей пище снижало ее гликемический эффект как у здоровых лиц, так и у больных ИЗСД. Этот эффект используется в фармации в виде α -гликозидгидролизных ингибиторов (например, акарбозы). В литературе имеются также сведения о выделении натуральных ингибиторов гидролиза углеводов из овсяной крупы и бобов. Возможно, они будут использоваться в диетотерапии при различных заболеваниях, в том числе при СД.

Кроме того, на постпрандиальную гликемию оказывают влияние и такие факторы, как интервал времени, за который съедается пища (в работах D. Jenkins и соавт. было показано, что посталиментарная гликемия ниже при более длительном поглощении еды), продолжный эффект от предыдущего приема пищи (когда особенности процессов абсорбции углеводов при предыдущем приеме пищи влияют на всасываемость углеводов при последующем приеме), предполагается, что влияние предшествовавшего приема пищи может длиться более 4 ч.

Многочисленными исследованиями было показано, что посталиментарная гликемия в значительной степени зависит от других основных компонентов пищи — белков и жиров.

Так, у здоровых лиц при добавлении к углеводной пище продуктов, содержащих белок, установлена четкая зависимость между количеством включенного в пищу белка и выраженностью гликемического эффекта: продукт с более значительным содержанием белка вызывал менее выраженный гликемический эффект. Было сделано предположение, что белки образуют с углеводами протеинокрахмальные комплексы, тормозящие гидролиз углеводов. Согласно другой гипотезе, добавление белка к углеводистой пище у здоровых лиц может стимулировать секрецию инсулина, что и способствует более быстрому снижению посталиментарной гликемии. Однако подобные исследования малочисленны, а их результаты противоречивы.

Влияние жиров на постпрандиальную гликемию продемон-

стрировали G. Collier и соавт., которые показали, что добавление жира к углеводистой пище у здоровых людей снижает ее гликемический эффект. По мнению авторов, жиры оказывают потенцирующее влияние на секрецию как эндогенного инсулина, так и желудочного ингибиторного полипептида. Эти выводы подтверждаются и другими исследованиями. Показавшими, что жиры являются потенциальными диетическими стимуляторами секреции гастрического ингибиторного полипептида, который в свою очередь повышает секрецию инсулина, что и обуславливает гипогликемизирующее влияние жиров на посталиментарную гликемию при приеме высокоуглеводистых продуктов.

Таким образом, результаты исследований гликемических эффектов при приеме различных углеводсодержащих продуктов и блюд позволили рассматривать процессы абсорбции углеводов из пищи с точки зрения зависимости посталиментарной гликемии не только от количественного содержания и качественного состава углеводов в продукте, но и от комплекса многочисленных и разнообразных факторов, обуславливающих активность процессов всасывания углеводов из различных продуктов.

И хотя большинство описанных исследований проведено у здоровых людей, последующими работами по изучению гликемических эффектов различных продуктов у лиц, страдающих СД, было подтверждено, что влияние этих факторов на посталиментарную гликемию является несомненным и должно обязательно учитываться при планировании питания этим больным.

Использование ГИ — новый подход к диетотерапии СД

ГИ представляет собой величину отношения площади под гликемической кривой, полученной при контроле уровня сахара в крови после употребления различных углеводсодержащих продуктов (S_n), к площади под гликемической кривой, полученной при контроле уровня сахара в крови, количественного эквивалента раствора глюкозы или другого выбранного стандарта (S_c), и выражается в процентах:

$$ГИ = \frac{S_n}{S_c} \cdot 100 \%$$

Необходимым условием для оценки продуктов по ГИ являлось эквивалентное содержание в них углеводов.

Первоначально в качестве пищевого стандарта использовалась нативная глюкоза, однако в дальнейшем было установлено, что максимальным гликемическим потенциалом по сравнению с другими высокоуглеводными продуктами обладает хлеб из пшеничной муки высокого помола (мелкодисперсный). Кроме того, данный продукт имеет наиболее устойчивую химическую характеристику, и поэтому его удобно использовать в качестве стандарта для сравнения и расчетов ГИ углеводсодержащих продуктов. Расчет ГИ различных углеводсодержащих продуктов и блюд по отношению к хлебу является наиболее целесообразным и в связи с популярностью в европейских странах (и все чаще используемых в нашей стране) таблиц замены углеводсодержащих продуктов по хлебным единицам.

Учитывая, что многие аспекты гликемического потенциала пищи в норме и при нарушении углеводного обмена у детей до настоящего времени изучены недостаточно, мы провели оценку гликемических эффектов различных углеводсодержащих продуктов и блюд у 50 детей, страдающих ИЗСД, и у 35 детей без нарушений углеводного обмена.

Для исследования гликемических эффектов пищи были выбраны продукты, широко используемые в детском питании: белый хлеб, вермишель, картофельное пюре, молочные каши — рисовая, манная, гречневая, пшеничная, овсяная. У больных ИЗСД было также проведено тестирование гликемического эффекта мороженого сорта «Пломбир». В качестве стандарта использовали белый хлеб из пшеничной муки как продукт, имеющий наиболее стабильную химическую характеристику.

Объемы тестируемых продуктов для проведения пищевых нагрузок рассчитывали, исходя из сахарной ценности (СЦ) обычного завтрака для здорового ребенка школьного возраста (7—14 лет).

Условие эквивалентности исследуемых продуктов по СЦ (углеводы + 50 % белка) позволяло оценить влияние на посталиментарную гликемию отдельных факторов: 1) содержания ПВ в продукте; 2) наличия в продуктах труднодоступных гидролизу протеинокрахмальных и липокрахмальных комплексов; 3) особенностей технологии производства отдельных продуктов.

Для оценки гликемического эффекта исследуемого продук-

та у пациента определяли уровень сахара в крови натощак, затем ему давали в качестве завтрака тестируемый продукт. После окончания еды через определенные интервалы времени (15 мин) проводили контроль посталиментарной гликемии в течение 1,5—2 ч или до ее снижения до уровня гликемии натощак. Затем на основе полученных значений гликемии в каждый отрезок времени строили график гликемической кривой и подсчитывали площадь под этой кривой, ограниченную снизу уровнем гликемии натощак.

Тестирование различных продуктов у больных СД проводили в состоянии клинической и метаболической компенсации на фоне гипогликемизирующей терапии инсулином.

Результаты расчета ГИ исследованных продуктов и блюд показали, что гликемические эффекты эквивалентной по СЦ пищи не всегда совпадают у детей, страдающих ИЗСД, и у детей без нарушений углеводного обмена. Так, ГИ белого хлеба для детей с ИЗСД составил $100 \pm 5,5\%$, для здоровых детей — $100 \pm 2,5\%$, каши манной — соответственно $80 \pm 2,5$ и $43 \pm 3,4\%$, каши пшеничной — $64 \pm 4,1$ и $52 \pm 5,5\%$, пюре картофельного — $59 \pm 4,0$ и $62 \pm 3,1\%$, каши овсяной — $50 \pm 2,7$ и $38 \pm 3,1\%$, каши гречневой — $38 \pm 2,9$ и $88 \pm 1,9\%$, вермишели — $37 \pm 2,2$ и $37 \pm 3,0$, каши рисовой — $34 \pm 1,4$ и $54 \pm 4,2\%$, мороженого «Пломбир» — $39 \pm 2,5$.

Различия ГИ, полученное при тестировании некоторых продуктов и блюд в основной и контрольной группах, обусловлено, по нашему мнению, наличием нормального механизма глюкокорегуляции у здоровых детей и недостижимым уровнем имитации физиологической секреции инсулина поджелудочной железой у больных ИЗСД, несмотря на то что они получали высокоочищенные препараты инсулина в интенсифицированном режиме.

При исследовании гликемического эффекта манной каши у здоровых лиц мы получили очень невысокий ГИ этого блюда. Мы считаем, что углеводы, содержащиеся в манной каше, из-за минимального количества в этой крупе ПВ легко усваиваются и быстро поступают в системный кровоток, стимулируя адекватный выброс инсулина поджелудочной железой. Поэтому площадь под гликемической кривой незначительна и гликемический эффект манной каши у здоровых лиц оценивается соответственно невысоким ГИ. В то же время у детей с ИЗСД скорость всасывания углеводов манной каши не соответствует скорости поступления экзогенного инсулина. Поэтому выраженность гликемического эффекта более значительна, что подтверждается величиной площади под гликемической кривой и высоким значением ГИ манной каши. Таким образом, исключение этого продукта из рациона больных ИЗСД вполне оправдано.

Опрос детей, страдающих ИЗСД, показал, что включение манной каши в их рацион является достаточно частым, особенно если ребенок находится в детском коллективе (в детском саду, пионерском лагере и т. п.). В этом случае необходимо учитывать, что подъем уровня сахара в крови после употребления каши происходит особенно интенсивно в течение первых 30 мин. По нашему мнению, для нивелирования гипергликемического посталиментарного эффекта при употреблении манной каши наиболее рационально делать инъекции экзогенного инсулина короткого типа действия не менее чем за 40 мин до ее приема. Кроме того, для снижения высокого гликемического потенциала манной каши можно рекомендовать включение в состав еды различных пищевых добавок, содержащих ПВ. Безусловно, гипогликемический эффект вызовет и изменение дозы инсулина короткого типа действия, введенного перед приемом этого блюда. Такая коррективная инсулинотерапия, несомненно, поможет повысить соответствие между фармакодинамикой применяемого инсулина и кинетикой посталиментарной гликемии.

Однако необходимо учитывать, что такой подход к тактике комплексного лечения инсулином и диетой возможен только при высокой дисциплинированности больного и членов его семьи на фоне хорошего контроля за течением заболевания.

Несовпадение гликемического эффекта углеводсодержащего блюда у здоровых лиц и у больных СД выявлено также при тестировании гречневой каши. Наличие ПВ в этом продукте пролонгирует длительность всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте. Мы полагаем, что у здоровых лиц такое влияние ПВ на абсорбцию углеводов приводит к адекватно невысокой и более длительной эндогенной секреции инсулина (по мере поступления глюкозы в системный кровоток), что и обуславливает поведение гликемической кривой. При расчете площадь под ней оказалась наиболее значительной по сравнению с площадями остальных тестируемых продуктов (кроме белого хлеба). Эти особенности кинетики всасывания угле-

водов из гречневой каши и соответствующей секреции инсулина у детей, не имеющих нарушений углеводного обмена, отражает высокий ГИ данного продукта.

У детей, страдающих ИЗСД, ГИ гречневой каши, наоборот, оказался невысоким. По нашему мнению, это также обусловлено влиянием ПВ на ассимиляцию углеводов из данного продукта. Кинетика медленного поступления экзогенно введенного инсулина из подкожного депо соответствует поступлению углеводов в периферическую циркуляцию и нивелирует посталиментарный подъем уровня сахара в крови достаточно адекватно. Полученный результат тестирования гликемического эффекта гречневой каши у больных ИЗСД подтверждает обоснованность включения этого продукта в их рацион.

Результаты оценки гликемического эффекта белого хлеба показали, что он характеризуется самым значительным гликемическим потенциалом среди исследованных продуктов как у детей без нарушений углеводного обмена, так и у детей, страдающих ИЗСД. Высокий гликемический потенциал белого хлеба обуславливает его исключение из рациона больных СД.

При тестировании таких блюд, как рисовая каша и вермишель, были получены невысокие ГИ в контрольной и основной группах. По-видимому, это может быть связано с особенностями технологии производства макаронных изделий, влияющими на степень структурной связи белков с углеводами (в вермишели) или обволакивающее действие муцинозной массы, которая образуется при кулинарной обработке риса. Мы считаем, что такие качества данных продуктов могут влиять на замедление процессов всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте и соответственно на их медленное поступление в системный кровоток. Поэтому после их употребления определяются невысокие гликемические эффекты, что оценивается по низким значениям ГИ. Это доказывает правомерность включения указанных блюд в меню ребенка, страдающего СД.

Исследование влияния на уровень сахара в крови мороженого сорта «Пломбир», проведенное у больных ИЗСД, показало, что этот продукт, несмотря на значительное содержание в нем легкоусвояемых углеводов, имеет невысокий ГИ ($39 \pm 2,5\%$), сравнимый с ГИ гречневой каши. Невысокий гликемический эффект этого продукта можно объяснить влиянием различных факторов: высоким содержанием жиров, которые образуют с углеводами труднодоступные гидролизу липо-крахмальные комплексы; тем, что пищевые ингредиенты в этом продукте находятся в замороженном состоянии, а это замедляет их переваривание в желудочно-кишечном тракте; тем, что основным углеводом, входящим в состав мороженого, является лактоза, а ее гидролиз один из самых длительных среди процессов гидролиза различных дисахаридов. Наши данные подтверждают исследования А. В. Древалю, доказавшего невысокую степень биологической доступности углеводов из этого продукта, а также результаты исследований влияния мороженого на уровень сахара в крови у больных ИЗСД, полученные зарубежными авторами. Невысокий гликемический эффект мороженого сорта «Пломбир» служит доказательством того, что этот продукт может быть легализован в меню ребенка с СД.

Результаты, полученные нами при исследовании гликемических эффектов различных углеводсодержащих продуктов и блюд, служат, на наш взгляд, достаточным основанием для использования при формировании стола больного ИЗСД такой нетрадиционной оценки пищи, как ее ГИ.

Расширение диеты за счет включения в нее риса, макаронных изделий, а в качестве десерта мороженого, по нашему мнению, приближает пищевой рацион ребенка, больного СД, к питанию здорового ребенка, что помогает ему легче адаптироваться к этому заболеванию. Это особенно важно при планировании питания детей, страдающих ИЗСД.

Список литературы, рекомендуемой по данному вопросу

- Древаль А. В. // Лаб. дело.— 1988.— № 6.— С. 33—38.
Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей.— М., 1990.
Anderson J. W., Akanji A. O. // Diabet. Care.— 1990.— Vol. 13, N 12.— P. 1126—1131.
Срапо Р. Н. // Nutr. Today.— 1984.— Vol. 34.— P. 184—190.
Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Taylor R. H. et al. // Amer. J. clin. Nutr.— 1981.— Vol. 41, N 3.— P. 362—366.
Wolever T. M. S., Jenkins D. J. A. // Ibid.— 1990.— Vol. 50, N 6.— P. 1113—1114.

Л. И. Геллер, Е. Д. Рыбалка, М. В. Грязнова

ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИПОТОНИЧЕСКОЙ ДИСКИНЕЗИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

Снижение сократительной активности желчного пузыря характерно для многих случаев сахарного диабета [3]. Гипотоническая дискинезия желчного пузыря негативно сказывается на процессах пищеварения, а также благоприятствует развитию или отягощению нарушений состояния печени [4, 6, 9]. Это обуславливает необходимость поиска средств терапии гипотонии желчного пузыря при сахарном диабете. В связи с широким клиническим использованием при гипомоторных нарушениях верхних отделов пищеварительного тракта различного генеза (в том числе диабетических) метоклопрамида (церукала, реглана) мы сочли целесообразным провести анализ его действия на сократительную активность желчного пузыря у больных сахарным диабетом. Кроме того, мы исследовали у них действие на моторику желчного пузыря сорбита как стимулятора инкреции холецистокинина — основного физиологического регулятора сократительной функции желчного пузыря [5, 12].

Обследовали больных диабетом II типа (инсулиннезависимым) в стадии компенсации, достигнутой пероральными антидиабетическими препаратами. В одной серии исследований определяли влияние разовой инъекции обычной дозы церукала (10 мг внутримышечно) на базальный, нестимулируемый объем желчного пузыря, в других анализировали реакцию сократительной активности желчного пузыря на эндогенный холецистокинин (проба с приемом двух яичных желтков) накануне и на следующий день после завершения курса церукала (10 дней по 10 мг перорально 3 раза в день) или сорбита (5 дней по 5 г 2 раза в день за 40 мин до еды). Сократительную способность желчного пузыря регистрировали ультразвуковым методом, не уступающим по информативности рентгено- и радиосцинтиграфии [8, 11] и в то же время безопасным для обследуемых. Использовали эхокамеру SSD-280 («Алока», Япония) и расчеты по «сумме цилиндров» [10]. Для определения нормативов изучавшихся показателей моторики желчного пузыря формировали группу здоровых людей, сопоставимую по возрастно-половому составу с группой больных.

Из табл. 1 видно, что уже через 15 мин после введе-

ния церукала появлялась тенденция к сокращению желчного пузыря, а спустя 30 и 45 мин после инъекции препарата различия с исходными величинами объема пузыря становились достоверными. Данные табл. 2 показывают, что курсовое назначение церукала способствует закономерному усилению реакции мышцы желчного пузыря на физиологический возбудитель холецистокинин (по критериям пробы с приемом желтков как стимуляторов инкреции холецистокинина). В желчном пузыре имеются рецепторы дофамина [13], и действие церукала как антидофаминергического средства, видимо, в определенной мере связано с этим механизмом. Не исключено также усиление церукалом инкреции холецистокинина дуоденальными эндокринными I-клетками, насколько можно судить по результатам исследований с определением экскреции урохолецистокинина [7].

Данные табл. 2 указывают и на реальный стимулирующий эффект малых доз сорбита на сократительную активность желчного пузыря у больных диабетом. Послабляющее действие сорбита в использовавшихся дозах было минимальным и наблюдалось лишь в 3 случаях.

Усиление инкреции холецистокинина под действием сорбита, доказанное радиоиммунологическими исследованиями [13], вероятно, лежит в основе повышения им сократительной способности желчного пузыря.

Как видно из табл. 1 и 2, исходные величины мышечной активности желчного пузыря у больных диабетом существенно меньше, чем у здоровых. Коррекцию церукалом или сорбитом гипотонической дискинезии желчного пузыря можно в этой ситуации рассматривать как клинически полезную. Поддерживающая доза антидиабетического препарата до начала и в процессе получения больными церукала или сорбита была одинаковой, других лекарственных средств не назначали, поэтому эффект повышения сократительной активности желчного пузыря можно с достаточной достоверностью связать с примененными воздействиями.

У 10 из 15 леченных церукалом и 10 из 14 получавших курс сорбита больных диабетом мы имели возмож-

Таблица 1

Влияние разового введения церукала (10 мг внутримышечно) на объем желчного пузыря у больных сахарным диабетом ($M \pm m$)

Обследованные	n	Объем желчного пузыря, мл							
		исходный	через 15 мин	p	через 30 мин	p	через 45 мин	p	
Здоровые люди	14	20,8±1,8	21,1±2,0	>0,1	19,6±1,7	>0,1	20,2±1,8	>0,1	
Больные диабетом	17	27,9±1,7	23,8±2,0	>0,1	17,5±1,9	<0,001	18,7±2,0	<0,01	
p_1		<0,01	>0,1		>0,1		>0,1		

Примечание. p — достоверность различий с исходными показателями в каждой из групп, p_1 — различия между показателями у больных и здоровых в каждый из изученных сроков.

Таблица 2

Влияние курсов церукала или сорбита на сократительную активность желчного пузыря (по результатам пробы с усилением инкреции холецистокинина) у больных сахарным диабетом ($M \pm m$)

Обследованные	n	Степень сокращения объема желчного пузыря в пробе с приемом яичных желтков, % от исходного объема					
		проба до начала курса		проба после завершения курса		p	
		через 15 мин	через 45 мин	через 15 мин	через 45 мин	через 15 мин	через 45 мин
Здоровые люди	12	23,8±2,2	80,7±3,7	—			
Больные диабетом:							
курс церукала	15	16,1±2,0	40,9±3,4	27,0±2,2	56,9±3,1	<0,01	<0,001
курс сорбита	14	15,9±1,9	47,7±3,3	25,3±2,0	64,7±3,8	<0,01	<0,01

Таблица 3

Последствие курсов церукала или сорбита на моторику желчного пузыря у больных сахарным диабетом ($M \pm m$)

Лечебное воздействие за 4—5 нед до исследования	Степень сокращения объема желчного пузыря по сравнению с исходным в пробе с приемом желтков, %		р в сравнении с показателями непосредственно после завершения курса препарата	
	через 15 мин	через 45 мин	через 15 мин	через 45 мин
Курс церукала	28,1±2,1	56,8±2,9	>0,1	>0,1
Курс сорбита	23,9±2,3	60,8±3,0	>0,1	>0,1

ность провести через 4—5 нед после завершения курса терапии еще одно исследование моторики желчного пузыря, изучив тем самым последствие препаратов. Кроме прежней поддерживающей дозы антидиабетического средства, другого лечения больные в этот период не получали.

Из табл. 3 видно, что стимулирующее сократительную активность желчного пузыря действие курсов церукала или сорбита сохранялось не менее 4—5 нед после окончания курса терапии одним из этих препаратов.

Ранее, используя электроманометрический метод, мы убедились в частой гипотонии желудка и двенадцатиперстной кишки у больных сахарным диабетом [1]. Применяя в настоящей работе ту же методику, мы могли отметить параллелизм стимулирующего действия церукала на исходно сниженную мышечную активность гастродуоденальной зоны и желчного пузыря. Следовательно, у больных сахарным диабетом показания к назначению церукала определяются возможностями коррекции им как сниженного гастродуоденального мышечного тонуса, так и одновременно гипотонической дискинезии желчного пузыря. При использовании сорбита нужно учитывать тот факт, что наряду с обнаруженной в настоящем исследовании стимуляцией им исходно сниженной сократительной способности желчного пузыря у больных диабетом он обладает и определенными гепатопротективными свойствами, опосредованными тем же усилением инкреции холецистокинина [2]. Следовательно, коррекция церукалом и сорбитом гипотонической дискинезии желчного пузыря является важным и полезным компонентом более широкого положительного действия этих средств у больных сахарным диабетом.

Выводы

1. Ультразвуковая регистрация динамики объема желчного пузыря впервые использована у больных сахарным диабетом для изучения возможностей лекарственной коррекции гипотонической дискинезии этого органа, часто наблюдаемой у таких больных.

2. Церукал (метоклопрамид) при разовом введении сокращает исходно расслабленный у больных диабетом желчный пузырь, а курсовое 10-дневное назначение препарата закономерно повышает степень сократительной реакции желчного пузыря на эндогенный холецистокинин (по критериям пробы с приемом яичных желтков).

3. Пятидневный курс применения малых доз сорбита, усиливающего инкрецию холецистокинина, повышает у больных диабетом исходно сниженную сократительную способность желчного пузыря.

4. Стимулирующее сократительную активность желчного пузыря действие курсов церукала или сорбита сохраняется у больных сахарным диабетом не менее 4—5 нед после завершения курса терапии одним из этих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геллер Л. И., Грязнова М. В., Петренко В. Ф. // Тер. арх.— 1983.— № 12.— С. 81—84.
2. Геллер Л. И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения.— Владивосток, 1988.
3. Геллер Л. И., Грязнова М. В., Рыбалка Е. Д. // Пробл. эндокринологии.— 1991.— № 3.— С. 8.
4. Коржукова П. И., Григорьева Т. В. // Клин. мед.— 1987.— № 6.— С. 71—74.
5. Крышень П. Ф., Рафес Ю. И. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине.— Киев, 1979.
6. Маев И. В., Воробьев Л. П., Салова Л. М. и др. // Врач. дело.— 1991.— № 3.— С. 28—29.
7. Пашко М. М. // Всесоюзное науч. о-во гастроэнтерологов: Пленум: Материалы.— М.; Смоленск, 1988.— С. 300—301.
8. Цыб А. Ф., Дергачев А. И. // Тер. арх.— 1989.— № 4.— С. 150—154.
9. Brugge W., Brand D., Atkins H. et al. // Dig. Dis. Sci.— 1986.— Vol. 31.— P. 461—467.
10. Everson G., Braverman D., Johnson M. // Gastroenterology.— 1980.— Vol. 79.— P. 40—46.
11. Hansen W., Felgenträger B. // Leber, Magen, Darm.— 1987.— Bd 17.— S. 166—172.
12. Van Erpecum K., Van Berge Henegouwen G., Stolk M. et al. // Gastroenterology.— 1990.— Vol. 99.— P. 836—842.
13. Van Nueten J., Schuurkes J. // Scand. J. Gastroent.— 1984.— Vol. 19, Suppl. 96.— P. 89—96.

Поступила 09.04.92

◆ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ САМОКОНТРОЛЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

узд 616.379-008.64-085.874.2-038.8-07

Э. П. Касаткина, Е. А. Одуд, В. Е. Степанов

ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ПРОДУКТОВ И БЛЮД В ПЛАНИРОВАНИИ ПИТАНИЯ БОЛЬНОГО ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ¹

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав.— проф. Э. П. Касаткина) Центрального института усовершенствования врачей, Москва

Гликемический индекс (ГИ) был предложен в 80-х годах для оценки влияния различных продуктов на сахар крови при условии одинакового содержания в них углеводов [3].

Знание ГИ отдельных продуктов позволяет больному грамотно ориентироваться в выборе блюд, включая в пищевой рацион те продукты, прием которых не повлечет за собой

высокого подъема уровня сахара в крови. Диета, составленная преимущественно из продуктов с невысокими ГИ, может считаться наиболее рациональной при сахарном диабете, так как способствует компенсации обменных нарушений в течение длительного времени [4].

Замена продуктов с учетом ГИ

ГИ представляет собой сравнительную характеристику углеводсодержащих продуктов по уровню подъема уровня сахара в крови после их приема. Для больных, получающих

¹ См. лекцию «Использование гликемических индексов в диетотерапии сахарного диабета» в разделе «В помощь практическому врачу» (Э. П. Касаткина, Е. А. Одуд).

экзогенный инсулин, особенно важно проводить эквивалентную замену продуктов с учетом этого показателя. Это является одним из важных элементов планирования питания при инсулин-зависимом сахарном диабете (ИЗСД) и помогает сохранить адекватность назначаемой инсулинотерапии заранее известному гликемическому эффекту пищи.

В нашей стране и за рубежом разработаны различные таблицы эквивалентной замены продуктов, которые охватывают достаточно широкий спектр различных продуктов и блюд и пользуются большой популярностью у больных сахарным диабетом [1].

Однако большинство таблиц эквивалентной замены углеводсодержащих продуктов полностью не учитывают гликемические эффекты продуктов, хотя и содержат сведения о наличии в них пищевых волокон, влияющих на посталиментарную гликемию.

Предлагаемый нами подход к замене углеводсодержащих продуктов и блюд на основе оценки их ГИ ориентирован на повышение степени эквивалентности такой замены с учетом равноценности употребляемой пищи не только по количеству и виду углеводов, входящих в ее состав, или по содержанию пищевых волокон, но и по степени влияния различной пищи на подъем уровня сахара в крови [2].

Мы полагаем, что эндокринологи и больные могут при планировании питания и замене углеводсодержащих продуктов пользоваться следующей классификацией популярных в питании блюд, составленной на основе их ГИ:

для 1-й группы продуктов и блюд (белый хлеб, каша манная) ГИ оценивается как высокий (более 70 %);

для 2-й группы (каша пшеничная, картофельное пюре, каша овсяная) ГИ будет 50—70 % (средний ГИ);

для 3-й группы продуктов и блюд (каша гречневая, вермишель, каша рисовая) ГИ классифицируется как низкий (менее 50 %).

Взаимозаменяемость возможна, на наш взгляд, между продуктами и блюдами, включенными во 2-ю и 3-ю группы. Продукты и блюда с высоким ГИ в рационе больных ИЗСД ограничиваются. Дополнение существующих в настоящее время таблиц замены углеводсодержащих продуктов приведенной классификацией с учетом их гликемических эффектов поможет повысить эквивалентность таких замен и будет способствовать стойкому сохранению компенсации углеводного обмена.

Чтобы определить ГИ отдельных продуктов, нужно воспользоваться следующими расчетами.

Расчет ГИ и упрощение расчетов площади под гликемической кривой

ГИ представляет собой отношение площади под гликемической кривой (S_n) после приема продукта к площади под посталиментарной гликемической кривой после приема выбранного стандарта (S_c) и выражается в процентах:

$$ГИ = \frac{S_n}{S_c} \cdot 100 \%$$

При этом необходимым условием является одинаковое содержание углеводов в исследуемом продукте и в выбранном стандарте (50 или 75 г). В качестве стандартного продукта наиболее удобен хлеб из пшеничной муки. S_n 130 г белого хлеба (сорт «батон нарезной») составляет 19740 мг% в 1 мин (или $S_c=1097$ ммоль/л в 1 мин). Рассчитав S_n исследуемого продукта, можно определить его ГИ, сравнив указанным образом две площади. Следует отметить, что

блюда, составленные из 2 продуктов — углеводсодержащего и белкового (например, гречневая каша и отварное мясо), будут иметь соответственный ГИ, не совпадающий с таковым гречневой каши. Однако ГИ смешанных блюд изменяется, как правило, в сторону уменьшения гликемического эффекта «чистого» углеводного продукта.

Для того чтобы рассчитать S_n у обследуемого, мы рекомендуем строить гликемическую кривую по 3 максимально удаленным друг от друга точкам: гликемия натощак (G_0), через 60 мин (G_1) и 120 мин (G_2) после начала приема тестируемого продукта.

Рассчитать площадь под кривой можно по формуле

$$S = 120x [2xA_1/A_2x A_1 - 0,125x A_2 - A_1x \ln(4xA_1/A_2)],$$

где S — площадь под гликемической кривой; A_1 , A_2 — коэффициенты аппроксимации.

Коэффициенты A_1 и A_2 легко получить при наличии данных измерения гликемии натощак (G_0), через 60 мин (G_1) и 120 мин (G_2):

$$A_1 = -1,5G_0 + 3G_1 - 1,5G_2;$$

$$A_2 = -G_0 + 4G_1 - 3G_2.$$

Предложенный расчет площади под гликемической кривой значительно упрощает методику расчетов, сохраняет точность, достаточную для практического использования, и минимально травматичен для обследуемого.

Указанным методом удобно пользоваться практическому врачу-эндокринологу и больному ИЗСД для индивидуальной оценки гликемических эффектов различных продуктов. При этом необходимо провести расчеты по выбранному стандарту и исследуемому продукту.

Анализ гликемических кривых, проводимых при расчете ГИ, позволяет учитывать такие показатели кинетики посталиментарной гликемии, как время достижения максимальной гликемии от уровня сахара в крови натощак, интенсивность подъема посталиментарной гликемии. По нашему мнению, такой анализ кинетики сахара крови после употребления различной пищи в соответствии со знанием фармакокинетики препаратов инсулина может помочь в решении задачи достижения максимальной адекватности между инсулино- и диетотерапией у больных ИЗСД [2].

В заключение следует сказать, что достижение нормогликемии в течение дня у больного ИЗСД и максимальная компенсация метаболических нарушений, свойственных данному заболеванию, позволяют предотвратить появление тяжелых сосудистых осложнений у этой категории больных. Планирование питания на основе оценки гликемического действия различной пищи является одним из путей совершенствования тактики лечения больных сахарным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 1. — С. 40—42.
2. Одуд Е. А. Гликемические индексы в оптимизации диетотерапии инсулинзависимого сахарного диабета у детей и подростков: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
3. Jenkins D. J. A., Wolever T. M. S., Taylor R. H. et al. // Amer. J. clin. Nutr. — 1981. — Vol. 41, N 3. — P. 362—366.
4. Wolever T. M. S., Jenkins D. J. A. // Diabet. Care. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 126—132.

Поступила 28.06.93

© С. В. ШИРШЕВ, 1993

УДК 616.357:577.175.63].015.46.07

С. В. Ширшев

ВЛИЯНИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ВТОРИЧНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Кафедра биохимии Пермского медицинского института

Хорионический гонадотропин (ХГ), синтезируемый плацентой человека, контролирует гормональные механизмы роста и развития фето-плацентраного комплекса с момента имплантации яйцеклетки до самых родов [1]. Полуаллогенный плод и плацента распознаются лимфоцитами матери как чужеродный антигенный материал, но в силу ряда причин не отторгаются ими [4]. Важную роль в этом играют гормоны беременности, оказывающие мощное иммунодепрессивное действие [5].

ХГ — наиболее активный модулятор иммунных реакций. Показано, что гормон дозозависимо угнетает реакции клеточного [7, 11] и гуморального [2, 9] звеньев иммунного ответа. Однако эти сведения, как правило, относятся лишь к влиянию ХГ на первичный ответ иммунокомпетентных клеток. Взаимоотношение иммунной системы матери с фето-плацентарным комплексом включает в себя не только первичный, но и вторичный, т. е. анамнестический, иммунный ответ, который приобретает доминирующее значение при повторных беременностях. Именно реакции вторичного типа приводят к таким грозным заболеваниям, как гемолитическая болезнь новорожденных, невынашивание и прочие иммунопатологические состояния, осложняющие течение беременности [3].

Целью настоящей работы было исследование иммуномодулирующих эффектов ХГ и половых стероидов яичников как его возможных посредников на процессы формирования анамнестического иммунного ответа.

Материалы и методы

Исследования проводились на мышах-самках линии СВА массой 18—22 г, полученных из питомника лаборатории животных РАМН «Рапполово». У части животных производилась операция двусторонней овариэктомии под эфирным наркозом. Такие мыши использовались в эксперименте после 1 мес реабилитации.

Схема индукции вторичного иммунного ответа включала в себя два этапа: 1-й этап — животных интраперитонеально иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) в дозе $2 \cdot 10^8$ клеток, 2-й этап — через 20 сут мышей вновь подвергли интраперитонеальной иммунизации такой же дозой ЭБ. Уровень вторичного иммунного ответа оценивался на 5-е сутки после реиммунизации методом локального гемолиза в геле агарозы по Эрне [8]. Определение антителообразующих клеток (АОК), продуцирующих IgG, проводили непрямым методом Эрне в модификации [6]. Для этого использовали предварительно оттитрованную антисыворотку кролика против IgG мыши («Диагностикум») в разведении 1:200.

ХГ («Profasi», Serapo, Италия) инъецировался подкожно на следующий день после повторной иммунизации и через 1 день, т. е. на 1-е и 3-и сутки формирования анамнестического ответа. Гормон использовали в двух дозах,

экстраполированных со средних концентраций ХГ в сыворотке крови беременных женщин в I и II—III триместрах, которые составили соответственно 200 и 40 МЕ [12]. Для исключения опосредованности иммуномодулирующих эффектов ХГ через половые стероиды яичников использовали не только овариэктомированных самок, но и непосредственное воздействие гормона *in vitro* на клетки селезенки. Для этого использовали некастрированных мышей-самок, у которых был индуцирован только первичный иммунный ответ. Таких доноров забивали на 20-е сутки от момента первичной иммунизации и асептично полученные клетки селезенки инкубировали в течение 1 ч в термостате (37 °С) в питательной среде 199 с ХГ (40 или 200 МЕ на культуру). Использовали вариант макрокультуры — $2 \cdot 10^7$ ядродержащих клеток (ЯСК) селезенки в 4 мл среды 199. Контролем служили спленоциты, инкубированные в питательной среде без гормона. После одночасовой инкубации клетки отмывали средой 199 и концентрировали таким образом, чтобы в 0,5 мл среды содержалось $2 \cdot 10^7$ ЯСК. Затем эти клетки совместно с ЭБ ($2 \cdot 10^8$) переносили в хвостовую вену летально облученных (219,3 мКл/кг) сингенных мышей-реципиентов. Адаптивный вторичный иммунный ответ оценивали аналогично описанному выше. Жизнеспособность спленоцитов после культивирования, оцениваемая с помощью трипанового синего, составляла от 92 до 98 %.

Таким образом в экспериментах, проводимых в условиях культуры клеток, не только исключалась опосредованность иммуномодулирующего действия ХГ, но и оценивался эффект гормона на клетки, которые еще не получили второй антигенный сигнал.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью критерия *t* Стьюдента. Во всех расчетах оперировали \log_{10} (lg) числа АОК.

Результаты и их обсуждение

Введение ХГ некастрированным мышам-самкам не оказывает статистически значимого влияния на уровень М- и G-АОК. В то же время инъекции высокой дозы (200 МЕ) ХГ достоверно угнетают количество ЯСК в селезенке (табл. 1). Соотношение М- и G-антителопродуцентов практически не изменяется, оставаясь постоянным — 1/10.

Овариэктомия практически не влияет на уровень М- и G-АОК, определяющих вторичный иммунный ответ. Клеточность селезенки также не изменяется. Введение ХГ в дозе, соответствующей концентрации гормона во II—III триместре беременности (40 МЕ), не в состоянии оказать какого-либо действия на процессы формирования анамнестического иммунного ответа (см. табл. 1). Сопоставление результатов, полученных у некастрированных животных, с результатами у овариэктомированных мышей также не выявило статистически достоверной разницы. По-видимому, ХГ в данной дозе не опосредует свои иммуномодулирующие эффекты через половые стероиды, как при действии на процессы формирования первичного иммунного ответа [2].

Влияние ХГ на уровень вторичного иммунного ответа у некастрированных и овариэктомированных животных ($M \pm m$)

Группа животных	Экспериментальное воздействие	ЯСК · 10 ⁻⁶	IgM-АОК	IgG-АОК
		в селезенке		
1-я (контроль; n=11)	—	232,7 ± 15,8	3,703 ± 0,084 (6138,0)	4,683 ± 0,090 (58064,1)
2-я (n=12)	40 МЕ ХГ	192,9 ± 15,3	3,730 ± 0,100 (6926,5)	4,758 ± 0,071 (64376,0)
3-я (n=10)	200 МЕ ХГ	$p_{2-1} > 0,05$ 183,0 ± 11,1 $p_{3-1} < 0,02$ $p_{3-2} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$ 3,591 ± 0,059 (4263,8) $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$	$p_{2-1} > 0,05$ 4,652 ± 0,095 (53472,0) $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
4-я (контроль; n=9)	Овариэктомия	224,3 ± 9,8 $p_{4-1} > 0,05$	3,675 ± 0,052 (5029,4) $p_{4-1} > 0,05$	4,802 ± 0,070 (69438,9) $p_{4-1} > 0,05$
5-я (n=11)	Овариэктомия + 40 МЕ ХГ	225,1 ± 16,0 $p_{5-4} > 0,05$	3,649 ± 0,063 (5029,8) $p_{5-4} > 0,05$ $p_{5-2} > 0,05$	4,822 ± 0,072 (76188,1) $p_{5-4} > 0,05$ $p_{5-2} > 0,05$
6-я (n=12)	Овариэктомия + 200 МЕ ХГ	156,0 ± 6,8 $p_{6-4} < 0,001$ $p_{6-5} < 0,001$ $p_{6-3} > 0,05$	3,536 ± 0,044 (3651,5) $p_{6-4} > 0,05$ $p_{6-5} > 0,05$ $p_{6-3} > 0,05$	4,601 ± 0,038 (41691,2) $p_{6-4} < 0,02$ $p_{6-5} < 0,02$ $p_{6-3} > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2 — в качестве контроля использовали животных, которым инъецировали растворитель гормона — стерильный физиологический раствор; n — количество животных в группе; в скобках — абсолютное число АОК.

В дозе, экстраполированной с максимальной концентрации гормона в период беременности (7—10 нед), ХГ, инъецируемый овариэктомированным животным, статистически достоверно угнетает не только клеточность селезенки, но и вторичный иммунный ответ. Следует отметить, что в данном случае угнетение АОК избирательно и связано лишь с G-антителопродукентами. M-АОК не подвергаются иммунодепрессивному воздействию высокой дозы ХГ (см. табл. 1). Статистически достоверная разница в количестве G-АОК, формирующихся под влиянием 40 и 200 МЕ ХГ, свидетельствует о дозозависимости иммуносупрессивного эффекта гормона. Разницы между овариэктомированными и некастрированными животными, как и в случае с дозой 40 МЕ, не выявлено.

Таким образом, можно констатировать иммунодепрессивный эффект высокой дозы ХГ, избирательно угнетающей процессы формирования G-АОК — основных антителопродукентов анамне-

стического иммунного ответа. Не исключено, что подобный эффект зависит от способности гормона в этой дозе снижать клеточность селезенки. Помимо этого, необходимо отметить неспособность половых стероидов, чей синтез индуцируется ХГ [1], влиять на процессы формирования вторичного иммунного ответа.

Внесение гормона в культуру клеток селезенки в дозе 40 МЕ не оказывает значимого влияния на уровень M-АОК или G-АОК, формирующихся у облученных реципиентов. В то же время в дозе 200 МЕ ХГ достоверно угнетает способность иммунных спленоцитов формировать при вторичном контакте с антигеном анамнестический иммунный ответ. Однако в отличие от экспериментальной модели *in vivo* ХГ угнетает M-антителопродукенты *in vitro* (табл. 2). Это, по всей видимости, связано только с уровнем активации предшественников АОК (ПАОК). Если, в первой серии экспериментов ХГ воздействовал на ПАОК после их повторного контакта с антигеном, то в экспериментах *in vitro* гормон контактировал с клетками памяти, которые были сенсибилизированы, но не активированы антигеном. Из этого можно заключить, что ХГ-зависимая иммунодепрессия ассоциирована не только с дозой гормона, но и с уровнем активации лимфоидных клеток. Антиген, по-видимому, способен селекционировать иммунокомпетентные клетки для регуляторного действия ХГ.

Таким образом, можно говорить о реальной иммуносупрессии вторичного ответа гормоном беременности как на этапе сенсибилизации, так и на этапе формирования антителопродукентов, но лишь в период его максимальной секреции — 7—10 нед. С позиции физиологии беременности данный эффект гормона и ограничение его

Таблица 2

Влияние ХГ *in vitro* на способность спленоцитов формировать адаптивный вторичный иммунный ответ ($M \pm m$)

Группа животных	Доза ХГ, МЕ	IgM-АОК ($2 \cdot 10^7$)	IgG-АОК ($2 \cdot 10^7$)
1-я (контроль; n=21)	—	3,057 ± 0,051 (1301,5)	3,078 ± 0,040 (1301,8)
2-я (n=12)	40	3,019 ± 0,104 (1399,8) $p_{2-1} > 0,05$	3,118 ± 0,072 (1513,8) $p_{2-1} > 0,05$
3-я (n=11)	200	2,814 ± 0,073 (737,6) $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} > 0,05$	2,917 ± 0,082 (960,3) $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$

по времени оправданны, так как именно в этот период на клетках плода экспрессируются антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) [10]. Однако, если говорить о патологической беременности, как в случае с гемолитической болезнью новорожденных, то простое сопоставление сроков появления фетальных эритроцитов в кровотоке матери (15 нед беременности [3]) показывает, что процессы формирования вторичного иммунного ответа выходят за временные рамки действия высокой дозы ХГ. Можно предполагать, что такое несоответствие способствует при определенных условиях развитию иммунопатологического процесса.

Выводы

1. ХГ оказывает угнетающее действие на процессы формирования вторичного иммунного ответа в дозе, соответствующей его концентрации в 7—10 нед беременности (200 МЕ).

2. ХГ (200 МЕ) способен избирательно угнетать либо М-АОК, либо G-АОК. Такая селективность зависит от времени воздействия гормона относительно момента повторной иммунизации.

3. ХГ (200 МЕ) снижает клеточность селезенки, на территории которой формируются АОК при вторичном иммунном ответе.

4. Иммуномодулирующее влияние ХГ на процессы формирования вторичного иммунного ответа не зависит от половых стероидов яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Димитров Д. Я. Хориальный гонадотропин человека: Пер. с болг.— М., 1979.
2. Кеворков Н. Н., Ширшев С. В., Князев Ю. А. // Пробл. эндокринол.— 1988.— № 6.— С. 79—83.
3. Милер И. Иммуниетет человеческого плода и новорожденного.— 1-е изд.— Прага, 1983.
4. Трунова Л. А. Иммунология репродукции.— Новосибирск, 1984.

5. Ширшев С. В., Кеворков Н. Н. // Успехи соврем. биол.— 1991 — Т. 3, № 5.— С. 683—697.
6. Dresser D. W., Wortis H. H. // Nature.— 1965.— Vol. 208, N 5013.— P. 859—861.
7. Han T. // J. Immunol.— 1975.— Vol. 29, N 3.— P. 509—515.
8. Jerne N. K., Nordin A. A. // Science.— 1963.— Vol. 140, N 3365.— P. 405—405.
9. Kevorkov N. N., Shilov Ju. I., Shirshov S. V. // Brain Behav. Immun.— 1991.— Vol. 5.— P. 149—161.
10. Seigler H. F., Metzgar R. S. // Transplantation.— 1970.— Vol 9.— P. 478—486.
11. Sulke A. N., Jones D. B., Wood P. J. // J. Reprod. Immunol.— 1985.— Vol. 7, N 2.— P. 105—110.
12. Wide L. // Acta endocr. (Kbh.).— 1962— Suppl. 70.— P. 1—100.

Поступила 30.06.92

S. V. Shirshov — CHORIONIC GONADOTROPIN EFFECT ON SECONDARY IMMUNE RESPONSE FORMATION

Experiments were carried out *in vivo* and *in vitro*. Secondary immune response to sheep red cells was assessed on day 5 after repeated immunization by IgM and IgG antibody-producing cells. Chorionic gonadotropin was injected after reimmunization to intact and ovariectomized animals in doses compatible to those in normal pregnancy. *In vitro* chorionic gonadotropin was added for one h into sensitized splenocyte cultures and then its effects were assessed in syngeneic transfer system by the same parameters. Experiments have demonstrated that in dose 40 MU chorionic gonadotropin cannot influence secondary immune response formation. All hormonal effects are related to 200 MU dose extrapolated from the maximal level of this hormone during pregnancy. In this dose gonadotropin reduced splenocyte counts and inhibited the formation of IgG-antibody-producing cells. Ovarian sex steroids do not mediate chorionic gonadotropin immunomodulating effects. An hour's contact of sensitized splenocytes with the hormone in a high dose resulted in a statistically significant inhibition of the formation of IgM-antibody-producing cells. Hence, if chorionic gonadotropin interacted with immunocompetent cells before their repeated contact with the antigen, IgM-antibody-producing cells suffer, and if this exposure occurs after this contact, IgG-antibody-producing cells decrease in number. The role of chorionic gonadotropin in development of normal pregnancy and that complicated by immunopathologic processes is discussed.

© Т. М. МИШУНИНА, В. Я. КОНОНЕНКО, 1993

УДК 616.433-008.6-07: [616.154:577.175.53 + 616.154:577.175.325]-092.9

Т. М. Мишунина, В. Я. Кононенко

КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ ГАМК МЕМБРАНАМИ АДЕНОГИПОФИЗА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЕЙ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И АКТГ В ОРГАНИЗМЕ

Лаборатория нейрoхимии (руководитель — доктор мед. наук В. Я. Кононенко) Украинского НИИ эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко (дир.— член-корр. АН Украины Н. Д. Трoнько) Минздрoва Украины

Несмотря на то что факт участия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в регуляции секреции АКТГ можно считать доказанным, многие вопросы, относящиеся к механизмам реализации ингибиторного ГАМК-ергического контроля функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), остаются невыясненными. Один из них — вопрос о роли ГАМК в процессах регуляции секреции АКТГ кортикостероидами по принципу обратной связи. Предполагают, что кортикостероиды могут ингибировать секрецию АКТГ, изменяя синтез ГАМК [8]. Ранее нами при экспериментальном моделировании различного уровня кортикостероидов и АКТГ в организме крыс было показано изменение синтеза,

метаболизма, а также транспорта медиатора синапсомами гипоталамуса [4, 5], что, несомненно, играет определенную роль в процессах регуляции кортикостероидами секреции АКТГ на уровне гипоталамуса. Особое значение при этом имеет состояние рецепторов ГАМК с учетом их центральной роли в молекулярных механизмах гуморальной регуляции физиологических процессов [7]. Установлено существенное влияние кортикостероидов и АКТГ на уровень специфического связывания ³H-ГАМК синаптическими мембранами гипоталамуса [6]. Роль ГАМК-рецепторов аденогипофиза в механизмах регуляции кортикостероидами секреции АКТГ неизвестна.

Авторадиографическими, электрофизиологиче-

Кинетические параметры специфического связывания ^{14}C -ГАМК плазматическими мембранами аденогипофиза после адrenaлэктоми и введения гидрокортизона и АКТГ интактным и адrenaлэктомированным крысам

Условия эксперимента	Высокоаффинные ГАМК-рецепторы		Низкоаффинные ГАМК-рецепторы	
	K_d	V_{\max}	K_d	V_{\max}
Физиологический раствор, 4 ч	0,87	1,12	24,4	1,45
Гидрокортизон, 4 ч	0,98	3,73*	49,5	1,67
АКТГ, 4 ч	1,05	2,47	51,0	2,13
Физиологический раствор, 7 дней	0,94	1,27	15,6	1,41
Гидрокортизон, 7 дней	0,80*	1,88	347,3*	0,32*
АКТГ, 7 дней	1,37	1,74	32,0	1,76
Ложная адrenaлэктомия	0,97	2,91	20,0	1,22
Адrenaлэктомия	5,13*	1,83*	16,1	2,09*
Адrenaлэктомия + гидрокортизон, 4 ч	0,91**	2,06	17,0	0,85**

Примечание. Одна звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем, две — $p < 0,05$ по сравнению с адrenaлэктомией.

и низкоаффинных ГАМК-рецепторов; количество первых (V_{\max}) при этом увеличивалось. Величина эффективности связывания для высокоаффинных ГАМК-рецепторов повышалась в 10 раз, для низкоаффинных снижалась в 1,5 раза (табл. 2). Многократное введение гидрокортизона сопровождалось снижением K_d для высокоаффинных ГАМК-рецепторов и существенным (в 22 раза) повышением K_d для низкоаффинных рецепторов. Количество последних при этом снижалось. Эффективность связывания для низкоаффинных ГАМК-рецепторов резко уменьшалась (в 423 раза), а для высокоаффинных увеличивалась в 2,6 раза. Введение АКТГ не изменяло величины кинетических параметров связывания ГАМК с рецепторами. Количество высокоаффинных ГАМК-рецепторов (V_{\max}) и их сродство (K_d) снижались после удаления надпочечников, эффективность связывания изменялась незначительно. Количество низкоаффинных рецепторов и эффективность связывания ими ГАМК при этом повышались. Однократное вве-

Таблица 2

Эффективность связывания ^{14}C -ГАМК плазматическими мембранами аденогипофиза после адrenaлэктоми и введения гидрокортизона и АКТГ интактным и адrenaлэктомированным крысам ($V_{\max}^2:K_d$)

Условия эксперимента	Высокоаффинные ГАМК-рецепторы	Низкоаффинные ГАМК-рецепторы
Физиологический раствор, 4 ч	1,44	0,086
Гидрокортизон, 4 ч	14,20	0,056
АКТГ, 4 ч	5,81	0,089
Физиологический раствор, 7 дней	1,72	0,127
Гидрокортизон, 7 дней	4,42	0,0003
АКТГ, 7 дней	2,21	0,097
Ложная адrenaлэктомия	8,73	0,074
Адrenaлэктомия	6,53	0,270
Адrenaлэктомия + гидрокортизон, 4 ч	4,66	0,043

скими и фармакологическими исследованиями доказано присутствие ГАМК-рецепторов обоих типов (ГАМК_A и ГАМК_B) в аденогипофизе, изучаются их характеристики, влияние на экспрессию генов пролактина, участие в регуляции некоторых других гормонов аденогипофиза (гонадотропинов, соматотропина) [9].

Целью данной работы явилось исследование кинетических параметров специфического связывания ^{14}C -ГАМК плазматическими мембранами аденогипофиза крыс при моделировании в организме животных различных уровней кортикостероидов и АКТГ.

Материалы и методы

Опыты проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Надпочечники удаляли у животных под эфирным наркозом за 8 дней до опыта. Гидрокортизон («Gedeon Richter», Венгрия) в дозе 5 мг на 100 г массы тела, кортикотропин и кортикотропин-цинк-фосфат (Каунасский завод эндокринных препаратов) в дозе 2,5 ЕД на 100 г массы тела вводили внутримышечно. Крыс декапитировали через 4 ч после однократного введения и через 24 ч после последней инъекции гормонов при многократном введении препаратов в течение 7 дней. Контролем служили ложнопериованные крысы и крысы, которым однократно или многократно вводили соответствующий объем физиологического раствора.

Для получения плазматических мембран использовали ткань аденогипофиза от 5–8 животных. Гомогенаты готовили в 50 мМ трис-цитратном буфере pH 7,1, центрифугировали при 40 000 g в течение 20 мин (4 °C). Осадок мембран суспендировали в трис-цитратном буфере, замораживали при -20 °C; после оттаивания пробы центрифугировали при тех же условиях, трижды промывали с последующим осаждением и хранили при -20 °C. Осадок плазматических мембран перед использованием суспендировали в свежем буфере. Аликвоты (100 мкг белка) мембран инкубировали 15 мин при 0 °C в 50 мМ трис-цитратном буфере pH 7,1, содержащем различные концентрации ^{14}C -ГАМК (1–512 пМ, удельная радиоактивность 200 Ки/мМ; «Amersham», Великобритания), используя пробирки фирмы «Beckman» (США). Реакцию останавливали центрифугированием проб в течение 10 мин при 40 000 g. Супернатант сливали, остаток жидкости тщательно удаляли фильтровальной бумагой, а к осадку приливали сцинтилляционную жидкость ЖС-8. Подсчет радиоактивности проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике LS 500 TA («Beckman»). Специфическое связывание определяли как разницу между общим (в отсутствие ГАМК) и неспецифическим (в присутствии 10^{-3} М немеченой ГАМК) связыванием. Величины K_d и V_{\max} рассчитывали, используя метод Корниш—Боуден [3]. При статистической обработке данных в качестве значения изучаемой величины рассматривали медиану [2]; сравнение парных рядов величин K_d и V_{\max} проводили методом критерия знаков [1]. Рассчитывали также величину эффективности связывания медиатора ($V_{\max}^2:K(d)$) [10] и коэффициент корреляции между изменениями уровня гормонов в крови и изменениями исследуемых кинетических параметров связывания меченой ГАМК [1].

Результаты и их обсуждение

При определении кинетических параметров специфического связывания ^{14}C -ГАМК плазматическими мембранами аденогипофиза интактных крыс выявлены 2 популяции рецепторов соответственно с низким ($K_d=20,0$ пМ, $V_{\max}=1,36$ пмоль на 1 мг белка) и высоким ($K_d=0,92$ пМ, $V_{\max}=1,77$ пмоль на 1 мг белка) сродством к лиганду. Эффективность связывания медиатора рецепторами с низким сродством в 40 раз ниже таковой высокоаффинных рецепторов (соответственно 0,096 и 3,96).

Как видно из табл. 1, однократное введение гидрокортизона не изменяло K_d для высоко-

Таблица 3

Корреляционная связь между изменениями содержания гормонов ГГНС в плазме крови и изменениями величин кинетических параметров рецепторного связывания ^{14}C -ГАМК плазматическими мембранами аденогипофиза (коэффициент Спирмена)

Гормон	Высокоаффинные ГАМК-рецепторы		Низкоаффинные ГАМК-рецепторы	
	K_d	B_{max}	K_d	B_{max}
АКТГ	+0,886*	-0,486	-0,486	+0,771*
Кортизол	-0,943*	+0,600	+0,543	-0,886*
Кортикостерон	-0,086	+0,604	-0,714	-0,143

Примечание. Звездочка — уровень корреляционной связи между сравниваемыми показателями статистически значим ($p < 0,05$).

дение гидрокортизона адrenaлэктомированным крысам оказывало нормализующее действие на состояние ГАМК-рецепторов аденогипофиза.

При сопоставлении полученных результатов с изменениями уровня АКТГ, кортизола и кортикостерона в крови установлено [4], что изменение сродства высокоаффинных и количества низкоаффинных ГАМК-рецепторов аденогипофиза коррелировало с изменениями содержания АКТГ и кортизола (табл. 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ГАМК-рецепторы аденогипофиза, вероятно, принимают участие в механизмах регуляции кортикостероидами секреции АКТГ по типу обратной связи. Следует отметить, что повышение уровня АКТГ в организме после введения экзогенного гормона не влияло на кинетические параметры специфического связывания меченой ГАМК мембранами аденогипофиза, но изменение уровня эндогенного гормона связано с изменениями состояния рецепторов ГАМК. Предполагают, что в гипоталамусе состояние ГАМК-рецепторов в большей степени зависит от уровня АКТГ, чем от уровня кортикостероидов [6, 10], хотя в литературе это мнение дискутируется [11]. При этом общим можно считать вывод о том, что эффект как глюкокортикоидов, так и АКТГ обусловлен прямым аллостерическим действием гормонов на мембраны и модификацией сродства ГАМК-рецепторов к медиатору, характеризующейся к тому же выраженными регионарными различиями [11]. Это тем более интересно, что местом локализации глюкокортикоидных рецепторов на мембране нейрона является локус, принадлежащий олигомерному рецепторному комплексу ГАМК—бензодиазепин— Cl^- -канал [13].

В аденогипофизе нами выявлены изменения не только сродства, но и количества ГАМК-рецепторов. Анализ полученных данных позволяет предположить, что кратковременное действие глюкокортикоидов затрагивает состояние высокоаффинных рецепторов, характер изменений которого предполагает активацию ГАМКергических механизмов торможения секреции АКТГ. При длительном избытке кортикостероидов в организме наряду с повышением сродства высокоаффинных ГАМК-рецепторов наблюдаются резкие изменения в состоянии низкоаффинных

ГАМК-рецепторов. Связывание медиатора этим типом рецепторов практически отсутствует (см. табл. 2); возможно, такая реакция является компенсаторной, препятствующей глубокому торможению функции ГГНС (уровень АКТГ снижается в этих условиях эксперимента почти в 6 раз [4]). При этом необходимо отметить, что в состав рецепторного комплекса ГАМК — бензодиазепин— Cl^- -канал входят преимущественно низкоаффинные ГАМК-рецепторы [12], роль которых в механизмах влияния кортикостероидов на мозг доказана [11]. В условиях адrenaлэктомии при низком уровне глюкокортикоидов в организме и высоком содержании АКТГ оба типа ГАМК-рецепторов реагируют изменением своего функционального состояния, причем направленность сдвигов для низко- и высокоаффинных рецепторов противоположна (см. табл. 1), что может свидетельствовать о различных функциях подтипов ГАМК-рецепторов в механизмах регуляции секреции АКТГ на уровне аденогипофиза.

Выводы

1. Однократное введение гидрокортизона не изменяло сродство низко- и высокоаффинных ГАМК-рецепторов в аденогипофизе крыс; количество последних при этом увеличивалось.

2. Многократное введение гидрокортизона сопровождалось повышением сродства высокоаффинных ГАМК-рецепторов и резким снижением сродства и количества низкоаффинных ГАМК-рецепторов аденогипофиза.

3. Введение АКТГ не изменяло величину кинетических параметров связывания ^{14}C -ГАМК с рецепторами аденогипофиза крыс.

4. Количество высокоаффинных ГАМК-рецепторов и их сродство снижались после удаления надпочечников; количество низкоаффинных рецепторов при этом повышалось. Однократное введение гидрокортизона адrenaлэктомированным крысам оказывало нормализующее действие на состояние ГАМК-рецепторов аденогипофиза крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириаков Г. В., Никурадзе В. О., Рожанец В. В. Эффективность связывания — новый показатель для сравнения состояния рецепторов. — М., 1985. (Рукопись деп. в ВИНТИ, № 6182—85 Деп.)
2. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М., 1980.
3. Машиллов К. В., Кириаков Г. В., Малин К. М. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1987. — № 4. — С. 506—508.
4. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. // Укр. биохим. журн. — 1990. — Т. 62, № 6. — С. 71—79.
5. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. // Докл. АН УССР. — 1990. — № 10. — С. 63—66.
6. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. // Бюл. экспер. биол. — 1991. — № 1. — С. 42—43.
7. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. — М., 1987.
8. Acs Z., Stark E. // J. Endocr. — 1978. — Vol. 77, N 1. — P. 137—141.
9. Demeneix B., Feltz P., Loeffler J. // GABAergic Mechanism in the Mammalian Periphery / Eds S. Erdo, N. Boery. — New York, 1986. — P. 261—289.
10. Kendal D., McEwen B., Enna S. // Brain Res. — 1982. — Vol. 236, N 2. — P. 365—374.
11. Majewska M., Bissler J.-C., Eskay R. // Ibid. — 1985. — Vol. 339, N 1. — P. 178—182.

12. Supaviali P., Cortes R., Palacios J. et al. // Modulation of Central and Peripheral Transmitter Function / Eds G. Biggio et al.— New York, 1986.— P. 453—457.
13. Sutanto W., Handelman G., De Kloet E. // Neuroendocr. Lett.— 1988.— Vol. 10, N 4.— P. 280.

Поступила 07.05.93

T. M. Mishunina, V. Ya. Kononenko — KINETIC PARAMETERS OF GABA RECEPTOR BINDING BY RAT ADENOHYPHYSAL MEMBRANES UNDER CONDITIONS OF MODELLING VARIOUS CORTICOSTEROID AND ACTH LEVELS IN THE BODY

Kinetic parameters of ^{14}C -GABA specific binding by rat adenohypophyseal plasma membranes were studied in experiments on modelling various corticosteroid and ACTH

levels in animal body. A single hydrocortisone injection did not change K_a for high- and low-affinity GABA receptors, the number of the former (B_{max}) increasing in this case. Repeated hydrocortisone injections were associated with K_a reduction for high-affinity GABA receptors and a noticeable increase of K_a for low-affinity receptors, with their number reducing. ACTH injection did not change the kinetic parameters of GABA binding with receptors. The number of high-affinity GABA receptors and their affinity reduced after removal of adrenals whereas the number of low-affinity receptors in this case was increasing. A single hydrocortisone injection to adrenalectomized rats had a normalizing effect on adenohypophyseal GABA receptors. Analysis of the results and changes in blood hormonal levels indicated that affinity changes in high-affinity receptors and changed number of low-affinity adenohypophyseal GABA receptors correlated with changes in ACTH and hydrocortisone changes.

© С. И. КРАЙНОВА, В. И. КАНДРОР, 1993

УДК 616.441-006.5-07:616.153.96-097-078.33

С. И. Крайнова, В. И. Кандроп

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИТЕЛ ИЗ СЫВОРОТОК БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ТИРЕОПАТИЯМИ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЭУТИРЕОИДНОГО УЗЛОВОГО ЗОБА

Лаборатория патофизиологии (зав.— проф. В. И. Кандроп) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Основные аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) включают диффузный токсический зоб — ДТЗ (болезнь Грейвса) и хронический тиреоидит (болезнь Хашимото) с его вариантами. В последние годы наблюдается отчетливый рост распространенности этих заболеваний [3], что делает актуальным углубленное изучение их патогенеза.

Несмотря на некоторые общие черты в клинической картине и морфологии ЩЖ при двух указанных заболеваниях, дифференциальный диагноз между ними в большинстве случаев вполне возможен. ДТЗ, как известно, характеризуется гиперплазией тиреоидной паренхимы с частым присутствием в ней того или иного количества лимфоидных элементов. При тиреоидите Хашимото (ТХ), наоборот, наблюдаются уменьшение функционирующих элементов тиреоидной ткани с замещением их лимфоцитами различных субпопуляций, а также более или менее выраженный фиброз железы.

Учитывая доказанную роль аутоиммунных механизмов в патогенезе обоих заболеваний, можно было предполагать, что такие механизмы при каждом из них отличаются своеобразием, приводя в одном случае (ТХ) к убыли функциональных элементов тиреоидной паренхимы, а в другом (ДТЗ) — к их активации и гиперплазии. В связи с этим нам представлялось целесообразным оценить возможные различия в эффективности иммунологических механизмов цитотоксичности по отношению к изолированным тиреоцитам при обоих заболеваниях.

Известно существование ряда видов цитотоксичности: клеточной, антителозависимой клеточно-опосредованной (АЗКЛОЦ) и, наконец, антителозависимой комплементопосредованной (АЗКОЦ). В данной работе мы проанализировали только последний вид цитотоксичности, поскольку при тиреоидной патологии он получил наименьшее освещение в литературе [10].

Материалы и методы

Пациенты. Сыворотки были получены от 46 больных ДТЗ (41 женщина и 6 мужчин в возрасте 21—60 лет) и от 48 больных ТХ (42 женщины и 6 мужчин в возрасте 15—65 лет) с впервые выявленными заболеваниями, обследованных в клинических подразделениях Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН (канд. мед. наук Н. Ю. Свириденко) с использованием данных гормональных и гистологических исследований.

Первичные клеточные культуры. Клетки выделяли из наиболее доступной ткани ДТЗ (полученной при операции). Учитывая возможные изменения антигенного состава поверхности таких клеток, мы сочли целесообразным проверить действие испытуемых сывороток и на относительно нормальных тиреоцитах. Материалом для получения последних служила околоузловая ткань больных с эутиреоидным узловым зобом (ЭУЗ). Все операции выполнены в хирургическом отделении ЭНЦ РАМН (канд. мед. наук Э. Н. Базарова).

Ткань измельчали ножницами, обрабатывали коллагеназой В («Boehringer», ФРГ) в концентрации 1 мг/мл в растворе Хенкса, не содержащем Ca^{2+} и Mg^{2+} , в течение 2,5—3 ч при 37 °C на водяной бане со встряхиванием. Полученный материал дробили пипетированием, пропускали через капроновый фильтр, центрифугировали трижды в среде MEM на центрифуге ОПН-ЗУХЛ 4,2 по 30 с при 1500 об/с и помещали в ростовую среду (среда 199 с 5 % эмбриональной сыворотки теленка, 0,6 мг/мл глутамина, 2,4 мг/мл НЕПЕС, по 50 ЕД/мл пенициллина и стрептомицина). Судя по окраске витальным красителем (трипановый синий), число живых клеток в суспензии составляло 95—100 %. Клеточная суспензия состояла из одиночных клеток и небольших кластеров, насчитывающих 5—20 клеток. Клетки рассаживали в 96-луночные планшеты с плоским дном (по 200 000 клеток в 1 лунку с 200 мкл ростовой среды). В тот же день к клеткам добавляли ^3H -тимидин (2 мКи/мл) и инкубировали 72 ч при 37 °C во влажном воздухе, насыщенном CO_2 . В дальнейшем мы отказались от культивирования клеток. В этом случае клетки (по 200 000 клеток в 30 мкл ростовой среды) рассаживали в лунки с покрытым агаром дном. Поскольку результаты исследования цитотоксичности испытуемых сывороток в обоих случаях были идентичными, данные объединили.

Определение цитотоксичности. В опытах с использованием ^3H -тимидина жидкость из лунок с прикрепившимися к дну клетками удаляли. Клетки трижды промывали средой 199 и затем добавляли к ним 30 мкл среды 199, 30 мкл испытуемой сыворотки (прогретой в течение 30 мин при 56 °C для инактивации собственного комплемента) и 30 мкл комплемента, источником которого служила высушенная кроличья сыворотка, разведенная по инструкции средой 199. Инку-

бацию продолжали еще 18 ч в тех же условиях. Для отделения живых, прикрепленных к дну лунки клеток от лизированных лунки промывали 8 раз средой 199. Оставшиеся живые клетки разрушали 10% NaOH. Щелочной лизат нейтрализовали и помещали в толуоловый центрифлютор. Радиоактивность определяли на бета-счетчике «Magk-3». Результаты выражали в процентах по формуле:

$$ЦТ = \frac{A - B}{A} \cdot 100,$$

где ЦТ — цитотоксичность испытуемой сыворотки, А — число импульсов в 1 мин в лунках с сывороткой доноров, В — то же в лунках с испытуемой сывороткой. Все определения проводили в 4 параллельных пробах с вычислением средней. В каждом опыте часть клеток инкубировали с цитотоксической сывороткой без компонента и с компонентом без сыворотки для исключения цитотоксического эффекта каждого из компонентов реакции, а также вообще без сыворотки и компонента для исключения возможной цитотоксичности донорской сыворотки. Последняя представляла собой пул сывороток 10 здоровых лиц (получено со станции переливания крови МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского).

В опытах, проводимых по альтернативной методике (без культивирования с ³H-тимидином), к клеточной суспензии сразу же добавляли 30 мкл испытуемой сыворотки, инкубировали 30 мин при 37 °С, добавляли 30 мкл компонента и точно так же инкубировали еще 18 ч. По окончании инкубации в каждую лунку добавляли по 10 мкл формалина. Число целых клеток (т. е. оставшихся живыми перед добавлением формалина) подсчитывали в камере Горяева. То обстоятельство, что целыми в данных условиях оставались только живые клетки, дополнительно проверялось с помощью витального красителя. Добавление формалина позволяло проводить подсчет нелизированных клеток через длительное время после опыта. Результаты оценивали по приведенной выше формуле, где А — число клеток в лунках с донорской сывороткой, В — в лунках с испытуемой сывороткой [2].

Исследование аутоантител. В испытуемых сыворотках определяли присутствие антител к микросомальному тиреоидному антигену с использованием иммунофлуоресцентного метода [6] и метода непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Для выяснения возможных различий в антигенном составе поверхностной мембраны тиреоцитов из ДТЗ и ЭУЗ соответствующие клетки культивировали 72 ч в ростовой среде, а затем использовали их в качестве антигена для непрямого ИФА [1]. Сравнивали степень связывания антител, присутствующих в сыворотках больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, с клетками, полученными из обеих тканей. Результаты выражали как разницу величин оптической плотности (D_{492}) для испытуемой и донорской сывороток на клетках одного вида и сравнивали эти данные, полученные на клетках разных видов. Каждую сыворотку проверяли на 3 культурах из ткани ДТЗ и на 2 культурах из ткани ЭУЗ в 4 параллелях. Эти исследования выполнялись в лаборатории молекулярной эндокринологии Института экспериментальной эндокринологии ЭНЦ РАМН. Полученные данные обрабатывали математически [7].

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены данные о частоте встречаемости АЗКОЦ в сыворотках больных аутоиммунными тиреопатиями в зависимости от использованной ткани.

Как видно из табл. 1, при использовании в качестве объекта воздействия клеток околоузловой ткани ЭУЗ (которые мы рассматриваем как относительно интактные) различия в частоте цитотоксичности сывороток лиц с обоими аутоиммунными заболеваниями отсутствуют. Однако эти различия отчетливо выявляются при проверке цитотоксичности на клетках ДТЗ. В этом случае сыворотки больных ТХ проявляют АЗКОЦ вдвое чаще, чем сыворотки больных ДТЗ. Одновременно выяснилось, что сыворотки больных ДТЗ на клетках ДТЗ проявляют АЗКОЦ гораздо реже, чем на

Частота встречаемости АЗКОЦ в сыворотках больных ДТЗ и ТХ на клетках, выделенных из тканей ДТЗ и ЭУЗ

Сыворотки больных	Частота выявления цитотоксичности, %		p
	тиреоциты из ДТЗ	тиреоциты из ЭУЗ	
ДТЗ	36 (14/39)	79 (27/34)	<0,01
ТХ	73 (24/33)	70 (19/27)	>0,5
p	<0,01	>0,5	

Примечание. В скобках в числителе — количество цитотоксичных сывороток, в знаменателе — общее количество исследованных сывороток.

клетках ЭУЗ. Для сывороток больных ТХ таких различий нет.

Следует отметить, что U. Vogner и соавт. [8], проверяя АЗКОЦ сывороток больных ДТЗ и ТХ на клетках ДТЗ, также обнаружили, что только единичные сыворотки больных ДТЗ оказывали цитотоксическое действие, тогда как практически все сыворотки больных ТХ обладали цитотоксичностью на этих клетках. Как и в наших опытах, эти авторы установили, что сыворотки больных ТХ сохраняют свою цитотоксичность при проверке на клетках ЭУЗ. Однако действие сывороток больных ДТЗ на клетки ЭУЗ они не проверяли, что, вероятно, и не позволило им обнаружить наблюдавшиеся нами различия.

Степень цитотоксичности во всех наших экспериментах оказалась примерно одинаковой (количество погибших клеток при использовании разных тканей и разных сывороток в среднем составляло около 45%). Единственным исключением явились результаты испытания сывороток больных ДТЗ на ткани ЭУЗ, когда количество погибших клеток (52%) существенно ($p < 0,05$) превышало этот показатель на другой ткани и с другими сыворотками на разных тканях.

Таким образом, исходное предположение, согласно которому сыворотки больных ТХ должны обладать и более частой цитотоксичностью по отношению к тиреоцитам, чем сыворотки больных ДТЗ, подтвердилось лишь частично: предполагавшиеся различия проявлялись только на клетках ДТЗ и не обнаруживались на, казалось бы, более адекватном объекте — «интактных» тиреоцитах из околоузловой ткани ЭУЗ.

Таблица 2

Присутствие МкАт в обладающих и не обладающих АЗКОЦ сыворотках больных ДТЗ и ТХ

Сыворотки больных	Клетки из ДТЗ	Клетки из ЭУЗ
ДТЗ:		
цитотоксические	5/5	13/15
нецитотоксические	11/14	5/6
ТХ:		
цитотоксические	7/15	5/10
нецитотоксические	6/7	1/6

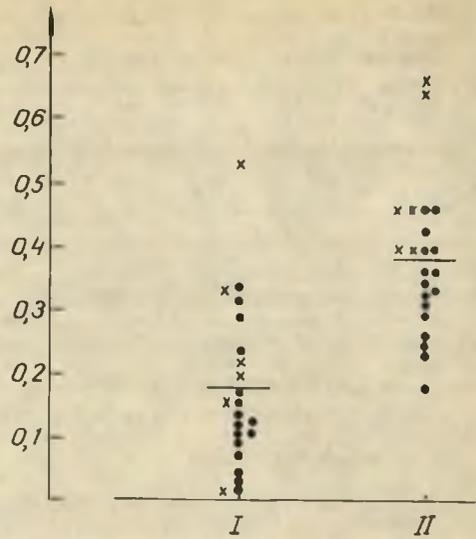
Примечание. В числителе — количество сывороток, содержащих МкАт; в знаменателе — общее количество исследованных сывороток.

Поскольку выявленные различия в частоте АЗКОЦ сывороток больных ДТЗ и ТХ на клетках из разных тканей могли зависеть как от особенностей самих сывороток, так и от свойств разных тканей, необходимо было сравнить эффект одних и тех же сывороток на клетках из разных тканей. При проведении такого анализа оказалось, что из 27 сывороток больных ДТЗ, проверенных на обоих типах клеток, только 11 (41 %) проявляли АЗКОЦ на обоих объектах; 5 (18 %) были нецитотоксическими на обоих объектах, 11 (41 %) — цитотоксическими только на клетках ЭУЗ. Следовательно, при испытаниях одних и тех же сывороток подтвердился вывод о том, что около 50 % сывороток больных ДТЗ, проявляющих цитотоксичность на околоузловой ткани, не обладают такой активностью на клетках ДТЗ. Это означает, очевидно, что различия в эффекте сывороток больных ДТЗ на клетках разных тканей обусловлены особенностями именно клеток, а не сывороток.

Полученные данные могли бы указывать на дефицит каких-то антигенов на поверхности тиреоцитов из ткани ДТЗ, с которыми взаимодействуют цитотоксические антитела, присутствующие в сыворотках больных ДТЗ. Принципиальная возможность «сброса» клетками поверхностных антигенов доказана на примере мембранных рецепторов [4]. Известно также, что количество поверхностных клеточных антигенов существенно уменьшается в условиях активной пролиферации, характерной, в частности, для тиреоидной ткани при ДТЗ. Существование при ДТЗ антител, направленных против антигенов, количество которых резко снижено, могло бы объясняться следующим образом. Как показывают опыты на тиреоцитах из ЭУЗ, такие антигены присутствуют на клетках нормальной ЩЖ. Аутоиммунные заболевания характеризуются поликлональной активацией антителогенеза [14], при которой логично ожидать появления и цитотоксических антител. В этом случае «сброс» тиреоцитами столь опасных антигенов мог бы рассматриваться как некая компенсаторная реакция при ДТЗ, направленная на сохранение органа (ЩЖ) в условиях персистенции цитотоксических антител в сыворотке. Возможность длительной персистенции тиреоидных аутоантител даже при полном отсутствии антигена была продемонстрирована на примере лиц, перенесших тотальную экстирпацию ЩЖ по поводу ее аутоиммунного поражения [5]. Кроме того, отсутствие корреляции между наличием цитотоксических антител и морфологической картиной пораженной аутоиммунным процессом органа [12] свидетельствует о том, что наличие антител не означает реализации их эффекта.

Не исключено также, что соответствующие антигены на тиреоцитах из ДТЗ оказываются «прикрытыми» какими-то аутоантителами, сохраняющимися на поверхности этих клеток в процессе выделения последних. В таком случае «прикрывающие» антитела явно не являются носителями АЗКОЦ, поскольку при добавлении к клеткам только комплемента (без сыворотки) гибели клеток не наблюдалось. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

В то же время сыворотки больных ТХ не имели различий в действии на клетки из разных



Связывание антител из сывороток крови больных ДТЗ и ТХ с тиреоцитами, изолированными из ткани ДТЗ и ЭУЗ.

По оси ординат — разница между показателями экстинкции (D_{102}) сывороток больных и донорской сыворотки. Точки — сыворотки больных ДТЗ; крестики — сыворотки больных ТХ. I — тиреоциты из ДТЗ; II — тиреоциты из околоузловой ткани ЭУЗ.

тканей: из 14 таких сывороток 9 оказались цитотоксическими, а 5 не проявляли АЗКОЦ на обоих видах клеток. На основании этого можно сделать вывод, что по крайней мере часть цитотоксических антител, присутствующих в сыворотках лиц с обоими аутоиммунными заболеваниями, направлена к разным поверхностным антигенам тиреоцитов. В противном случае при исследовании сывороток больных ТХ мы должны были бы наблюдать те же различия на разных тканях, что и для сывороток больных ДТЗ.

Среди антииреоидных аутоантител, идентифицированных в настоящее время, фиксирующими комплемент и цитотоксическими принято считать антитела к микросомальному тиреоидному антигену (МкАт) [13]. Поэтому представляло интерес сопоставление АЗКОЦ исследуемых сывороток с присутствием в них таких антител. Результаты этого сопоставления приведены в табл. 2.

На первый взгляд, представляется, что АЗКОЦ сывороток больных ДТЗ обусловлена именно присутствием МкАт. Действительно, при проверке на клетках из ДТЗ все 100 % цитотоксических сывороток больных ДТЗ содержали МкАт, а цитотоксических по клеткам ЭУЗ сыворотках больных ДТЗ МкАт обнаруживались в 87 % случаев. Однако при более подробном анализе роль МкАт в качестве носителя АЗКОЦ сывороток оказывается далеко не столь значительной. Так, среди нецитотоксических сывороток больных ДТЗ (независимо от вида клеток, на которых проверяли АЗКОЦ) МкАт содержал примерно такой же высокий процент сывороток (78 и 83). Сравнение полученных результатов с помощью критерия χ^2 показало отсутствие значимых различий ($p > 0,5$) в частоте обнаружения МкАт в цитотоксических и нецитотоксических сыворотках больных ДТЗ. Аналогичные данные получены при анализе роли МкАт в АЗКОЦ сывороток больных ТХ. В этом случае только около 50 % цитотоксических (при исследовании на клетках обоих видов) сывороток содержали МкАт, причем среди нецитотоксических сывороток этих больных также обнаруживались

содержащие МкАт. Статистический анализ не выявил значимых различий ($p > 0,3$) в частоте обнаружения МкАт между цитотоксическими и нецитотоксическими сыворотками.

Полученные данные, с одной стороны, подтверждают мнение с гетерогенности популяции МкАт [13], а с другой — демонстрируют присутствие в крови больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ цитотоксических антител, отличных от МкАт. Следует подчеркнуть, что среди немикросомальных антител к поверхностным антигенам тиреоцитов уже давно предполагалось существование антител, обладающих цитотоксическим эффектом [13].

В связи с обсуждаемой проблемой возникает вопрос об участии МкАт в том или ином виде цитотоксичности — АЗКОЦ или АЗКЛОЦ. В литературе нет четких данных по этому вопросу. Отмечалось, что цитотоксический эффект МкАт обусловлен именно связыванием компонента [13]. Вместе с тем U. Vogner и соавт. [9] исследовали МкАт с точки зрения их роли в АЗКЛОЦ. Эти авторы не обнаружили корреляции между цитотоксическим эффектом сывороток и присутствовали в них МкАт. Учитывая отмеченную выше гетерогенность популяции МкАт, можно допустить их участие в обоих видах цитотоксичности.

Как подчеркивалось выше, АЗКОЦ ряда сывороток больных ДТЗ, проявляясь на «нормальных» тиреоцитах, не проявляется на клетках из ДТЗ. Мы заключили, что это может быть связано с дефицитом некоторых антигенов на последних клетках по сравнению с клетками ЭУЗ. Для проверки этого заключения мы оценивали степень связывания антител, присутствующих в 22 сыворотках больных ДТЗ и ТХ, с клетками обоих типов, использованных в качестве антигена при ИФА. Результаты соответствующих экспериментов показали, что независимо от наличия или отсутствия разницы в АЗКОЦ сывороток на разных клетках 21 из 22 проанализированных сывороток проявляла существенно меньшее связывание с клетками ДТЗ, чем с клетками ЭУЗ ($p < 0,01$). Для отдельных сывороток эта разница колебалась от 20 до 90 %, составляя в среднем 46 % (см. рисунок). Весьма интересен тот факт, что такая разница отмечена и для сывороток, которые не имели различий в цитотоксичности на клетках из разных тканей (часть сывороток больных ДТЗ и все сыворотки больных ТХ). Это означает, по-видимому, что клетки ДТЗ дефицитны не только по тем антигенам, с которыми взаимодействуют цитотоксические антитела, но и по ряду других антигенов.

При данной постановке эксперимента вновь возникает вопрос о возможности «прикрытия» поверхностных антигенов тиреоцитов из ткани ДТЗ эндогенными антителами. Однако такую возможность необходимо исключить, поскольку в контрольных пробах (в отсутствие добавленной сыворотки) меченые антитела к иммуноглобулину человека не взаимодействовали с испытуемыми клетками.

В этом контексте целесообразно упомянуть известный факт экспрессии антигенов II класса гистосовместимости на клетках ЩЖ при ее ауто-

иммунном поражении (в данном случае на клетках ДТЗ) [11]. Полученные нами результаты показывают, что это обстоятельство не приводит к повышению уязвимости тиреоцитов цитотоксическими антителами.

Выводы

1. При исследовании на тиреоцитах, изолированных из ткани ДТЗ, сыворотки больных ТХ проявляют АЗКОЦ существенно чаще, чем сыворотки больных ДТЗ. Эта разница отсутствует при исследовании сывороток на клетках из околоузловой ткани ЭУЗ.

2. Ряд сывороток больных ДТЗ, обладающих АЗКОЦ на «нормальных» тиреоцитах, не проявляет ее на клетках из ДТЗ, что указывает на дефицитность последних клеток по антигенам, с которыми взаимодействуют цитотоксические антитела, присутствующие в сыворотках больных ДТЗ. В отношении цитотоксических антител, присутствующих в сыворотках больных ТХ, дефицит соответствующих антигенов на клетках из ДТЗ не выявляется. Это означает, что антитела — носители АЗКОЦ при разных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ взаимодействуют с разными антигенами поверхности тиреоцитов.

3. Антитела к микросомальному тиреоидному антигену гетерогенны по своим цитотоксическим свойствам. Часть цитотоксических антител, присутствующих в сыворотках лиц с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, вообще не принадлежит к группе МкАт.

4. Количество антигенов на поверхности тиреоцитов из ткани ДТЗ, связывающих антитела, присутствующие в сыворотках больных с аутоиммунными тиреопатиями, примерно вдвое меньше количества соответствующих антигенов на поверхности тиреоцитов из околоузловой ткани ЭУЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горскова В. А., Кеда Ю. М., Крюкова И. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 6. — С. 8.
2. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем. — М., 1987. — С. 289.
3. Клиническая эндокринология / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
4. Кульберг А. Я. Молекулярная иммунология. — М., 1985.
5. Океинова Т. А., Внотченко С. Л., Федосеева Г. И. и др. // Тер. арх. — 1990. — № 9. — С. 281.
6. Урбанавичюс В. Ю., Данис Ю. К., Некрасова Л. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1990. — № 6. — С. 3.
7. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М., 1975.
8. Bogner U., Schleusener H., Wall J. R. // J. clin. Endocr. Metab. — 1984 — Vol. 59, N 4. — P. 734.
9. Bogner U., Wall J. R., Schleusener H. // Acta endocr. (Kbh.). — 1987. — Suppl. 281. — P. 133.
10. Burrow G. N., Oppenheimer J. H., Volpé R., Thyroid Function and Disease. — Philadelphia, 1989.
11. Khoury E. L., Greenspan J. S., Greenspan F. S. // J. clin. Endocr. Metab. — 1988. — Vol. 67, N 5. — P. 992.
12. Thyroid Autoimmunity / Eds A. Pinchera, S. H. Ingbar, J. M. McKenzie et al. — New York, 1987. — P. 117.
13. Volpé R. Autoimmune Diseases of the Endocrine System. — Boca Raton, 1990.
14. Wall J. R., Kuroki T. // Med. Clin. N. Amer. — 1985. — Vol. 69, N 5. — P. 913.

Blood sera of 46 patients with diffuse toxic goiter (DTG) and of 48 ones with Hashimoto's thyroiditis (HT) were tested for antibodies—complement-mediated cytotoxicity carriers (ACMCC). ACMCC targets were isolated DTG cells and cells of euthyroid nodular goiter (ENG) perinodular tissue. Antimicrosomal antibodies were assayed in the sera by indirect immunofluorescence and antibodies to all thyrocyte surface antigens isolated from both tissue samples were determined by solid-phase enzyme immunoassay. When DTG cells were targets, DTG patients' sera detected ACMCC in 36 % of cases and HT patients' sera in 73 % of cases ($p < 0.001$).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 615.357:577.175.53].015.4.076.9

В. В. Ракицкая, В. Г. Шаляпина, Н. Л. Войлокова, Н. Ф. Суворов, Е. В. Туркина

АКТИВАЦИЯ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ВВЕДЕНИЕМ КОРТИКОЛИБЕРИНА В ХВОСТАТОЕ ЯДРО СОБАК

Лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы (зав. В. Г. Шаляпина) и лаборатория физиологии высшей нервной деятельности (зав. В. Т. Шуваев) Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Сейчас уже не вызывает сомнения тот факт, что специфический активатор аденокортикотропной функции кортиколиберин (КЛ) одновременно является сильным возбудителем симпатико-адреналовой системы. Введенный в кровяное русло или в желудочки мозга, он существенно повышает содержание в крови адреналина (А), норадреналина (НА) и усиливает многие вегетативные процессы, зависящие от симпатической иннервации [5, 8]. Нет до сих пор каких-либо убедительных данных о механизме действия КЛ на симпатико-адреналовую систему, так же как и о месте приложения его эффекта на хромаффинные элементы. Однако в ряде работ [7, 9] обращается внимание на то, что одновременно с симпатической активностью этот гормон вызывает и многочисленные поведенческие эффекты, особенно те из них, которые экспрессируются стрессом. Это дало возможность заключить, что КЛ участвует в интеграции функций, формирующих стрессорный ответ [3, 7, 9].

Ввиду того, что в последние годы большое значение в интеграции поведенческих процессов отводится стрионигральному комплексу [1, 2, 4], мы сочли возможным изучить влияние КЛ, вводимого непосредственно в стриатум (хвостатое ядро), на симпатико-адреналовую систему и решить вопрос об участии дофаминергических структур в этом процессе.

Материалы и методы

Опыты проводили в условиях хронического эксперимента на собаках с билатеральными канюлями, вживленными в дорсальную часть головки хвостатого ядра. В I серии опытов (6 собак) спустя 15 дней после операции через эти хемотроды вводили 41-КЛ («Serva») в дозе 10 мкг на животное, растворенный в искусственной спинномозговой жидкости в объеме 4 мкл (по 2 мкл билатерально). Во II серии опытов (5 собак) КЛ вводили на фоне выключенной стрионигральной дофаминергической системы. Для этого использовали 6-гидроксидофамин («Sigma»), который вводили билатерально в дорсальный сегмент головки хвостатого ядра (50 мкг

In ENG cells the sera of patients of both groups detected ACMCC equally frequently (in more than 70 % of cases). Of the 27 DTG patients' sera tested with both tissues approximately a half detected ACMCC in only ENG tissue. There was no difference in HT patients' sera effects on ACMCC detection in both tissue samples. This has brought the authors to a conclusion about DTG cells deficiency for ACMCC mediating antigens. Moreover, DTG cells bound much less antibodies from sera of patients with autoimmune thyropathies, than ENG cells ($p < 0.001$), this confirming a deficiency of surface antigen on DTG cells. No correlation between the presence in the sera of antimicrosomal cells and of ACMCC was detected. A conclusion has been made about heterogeneity of antimicrosomal antibody population and about the presence of ACMCC in blood sera of patients with autoimmune thyropathies, these antibodies not belonging to antimicrosomal ones. ACMCC also may be heterogenous and differ in DTG and HT patients.

в 2 мкл 0,2 % аскорбиновой кислоты в физиологическом растворе). В качестве контроля использовали животных (5), которым вводили растворитель в том же объеме. КЛ вводили через 15 дней после инъекции нейротоксина. Степень повреждения дофаминергических окончаний устанавливали по содержанию дофамина (ДА) в хвостатом ядре.

Для определения содержания А и НА из вены голени брали кровь до введения нейрогормона, а затем через 30 и 60 мин после инъекции. Аналогичное тестирование проводили и в контрольных опытах с микроинъекцией искусственной спинномозговой жидкости.

Уровень А и НА в плазме крови, а также ДА в хвостатом ядре определяли радиоэнзиматическим методом с использованием наборов «Катехола» фирмы «Хемапол» (ЧСФР). Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение

В крови собак, взятой из вены голени, содержание А составляло 364 ± 45 пг/мл, а НА — 570 ± 86 пг/мл, и это вполне достоверно отражает исходный уровень активности симпатико-адреналовой системы у интактных животных. Это содержание колеблется у контрольных собак незначительно, несколько возрастая в ответ на инъ-

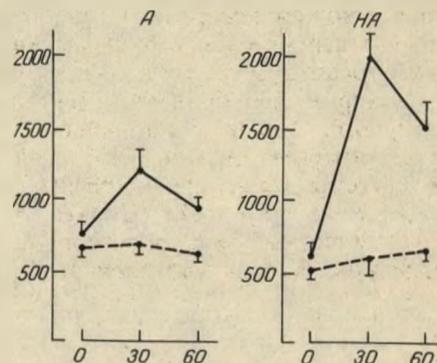


Рис. 1. Изменение содержания А и НА в плазме крови собак после введения КЛ в хвостатое ядро.

Здесь и на рис. 2 по оси ординат — концентрация гормона (в пг/мл); по оси абсцисс — время (в мин). Пунктирная линия — контроль, сплошная — опыт.

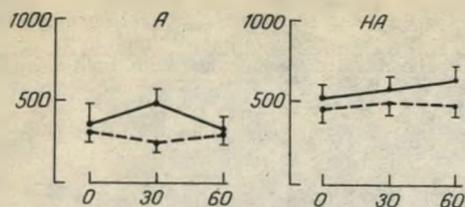


Рис. 2. Изменение содержания А и НА в плазме крови собак после введения КЛ в хвостатое ядро на фоне предварительного разрушения дофаминергических нервных окончаний 6-гидроксидофамином.

екцию искусственной спинномозговой жидкости. Более чем в 3 раза повышается уровень А и НА спустя 30 мин после введения в хвостатое ядро КЛ, а к 60-й минуте происходит его снижение, хотя и не до исходных величин (рис. 1). Эта динамика вполне сопоставима со стрессорной и сочетается с видимыми изменениями поведения собак в виде возросшей ориентировочно-исследовательской активности и усиления двигательных функций [3]. Исходя из этого, можно убедительно говорить о том, что активация симпатико-адреналовой системы реализуется КЛ путем его воздействия не только на медуллярный слой надпочечников, а непосредственно на катехоламинергические структуры мозга, участвующие в организации поведения.

Ввиду того, что хвостатое ядро содержит большое количество дофаминергических нервных окончаний, в следующей серии исследований в него предварительно вводили 6-гидроксидофамин с целью разрушения терминалей дофаминергических нейронов. Вводимый нейротоксин почти полностью опустошал запасы ДА в хвостатом ядре. Содержание ДА в этой структуре у контрольных собак составляло $4,9 \pm 1,3$ мкг на 1 г ткани, а спустя 15 дней после введения 6-гидроксидофамин оно снижалось до $0,510 \pm 0,047$ мкг на 1 г ткани, что составляло всего 10% от исходного. Если собакам с предварительно истощенным пулом ДА в хвостатое ядро вводили КЛ, он практически не изменял исходное содержание в крови А и НА ни через 30 мин, ни через 60 мин (рис. 2), что, безусловно, свидетельствует об участии дофаминергических структур стрионигрального комплекса в реализации действия КЛ на симпатико-адреналовую систему.

Таким образом, на основании выполненных исследований мы можем говорить о том, что центральные дофаминергические структуры каким-то образом взаимосвязаны с теми регуляторными системами, которые контролируют деятельность как медиаторного, так и гормонального звена симпатико-адреналовой системы. По всей видимости, эти системы интегрируют разные звенья стрессорной реакции организма, образуя сложный экстрагипоталамический контур регуляции адаптивных процессов. Каким является этот контур

и как он формируется в условиях стресса, сказать пока трудно, однако уже сейчас можно говорить о том, что в число структур, участвующих в нейроэндокринном контроле, должна быть включена стрионигральная дофаминергическая система, организующая взаимосвязь коры и подкорки и отбор сенсорной информации, поступающей в регуляторные структуры мозга.

Выводы

1. Введение КЛ в хвостатое ядро вызывает выраженную активацию симпатико-адреналовой системы. Через 30 мин после введения нейрого르몬 содержание А и НА в плазме крови возрастает почти в 3 раза и сохраняется повышенным в последующие 30 мин.

2. Введение КЛ на фоне выключенной 6-гидроксидофамином стрионигральной дофаминергической системы не изменяло уровень катехоламинов в плазме крови, что свидетельствует об участии дофаминергических структур в передаче влияния КЛ на симпатико-адреналовую систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарибян А. А., Гамбарян Л. С. // Успехи физиол. наук.— 1985.— Т. 16.— С. 112—128.
2. Отеллин В. А., Арушанян Э. Б. Нигро-стрионигральная система.— М., 1989.
3. Ракицкая В. В., Шалыпина В. Г., Гарина И. А. и др. // Физиол. журн. СССР.— 1992.— Т. 78, № 1.— С. 29—34.
4. Суворов Н. Ф., Шаповалова К. Б. // Там же.— 1986.— Т. 72, № 10.— С. 1337—1356.
5. Brown M. R., Fisher L. A., Spiess J. et al. // Endocrinology— 1982.— Vol. 3.— P. 928—931.
6. Brown M. R., Fisher L. A., Webb V. et al. // Brain Res.— 1985.— Vol. 328.— P. 353—357.
7. Dunn A. J., Berridge C. W. // Brain Res. Rev.— 1990.— Vol. 15.— P. 71—100.
8. Fisher L. A. // Trends pharmacol. Sci.— 1989.— Vol. 10.— P. 189—193.
9. Owens M. J., Nemeroff C. // Pharmacol. Rev.— 1991.— Vol. 43, N 4.— P. 425—473.

Поступила 11.12.92

V. V. Rakitskaya, V. G. Shalyapina, N. L. Voilokova, N. F. Suvorov, Ye. V. Turkina — SYMPATHOADRENAL SYSTEM ACTIVATION BY CORTICOTROPHIN RELEASING FACTOR INJECTION IN CAUDATE NUCLEUS OF DOGS

Corticotrophin releasing factor injection into the head of the caudate nucleus of dogs was followed by a more than threefold increase of blood plasma adrenaline and noradrenaline levels as soon as in 30 min and by their reduction by the 60th min after the injection though not to the initial values. These changes are compatible to stressor reaction and are associated with an increased orientation research reaction in animals. Injections of 6-hydroxydopamine into caudate nucleus drastically exhausted dopamine content in this structure. Subsequent injections of corticotrophin releasing factor into caudate nucleus virtually did not change blood plasma catecholamine content, this indicating the participation of the strionigral complex dopaminergic structures in realization of corticotrophin releasing factor effect on the sympathoadrenal system.

© Е. В. НАУМЕНКО, 1933

УДК 616.12-008.331.1-055.5/7-092.9-07: [616.432 + 616.453]-008.6

Е. В. Науменко

ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Экспериментальное изучение гипертонической болезни является основным путем к раскрытию механизмов формирования, особенностей течения и поискам возможностей предотвращения одного из наиболее распространенных заболеваний человека. Наибольший интерес в этом аспекте представляют генетические модели [19], поскольку в патогенезе гипертонической болезни значительную роль играет наследственность. В большинстве таких моделей, созданных на крысах путем их длительной селекции на повышенное артериальное давление (АД), повышение его происходит спонтанно, т. е. практически независимо от влияний среды, и определяется в основном генотипом животного (линии GH, LH, MSN и SHR). У таких крыс гипертензия необратима, ее формирование неизбежно для всех особей без исключения.

Вместе с тем хорошо известно, что у человека наряду с наследственной предрасположенностью существенную роль играют факторы среды (факторы риска). Поэтому более адекватными человеческой патологии следует считать модели, в которых развитие артериальной гипертензии обусловлено не только генетическими причинами, но и условиями среды. Например, повышенное содержание поваренной соли в пище крыс явилось провоцирующим фактором в создании таких генетических моделей гипертензии, как DS или SBH [19], а селекция аутбредных крыс линии Вистар, проводимая в условиях эмоционального стресса — одного из ведущих факторов, провоцирующих возникновение гипертонической болезни у человека [12], привела к созданию в нашей лаборатории [5] первой отечественной линии НИСАГ (наследственная, индуцированная стрессом артериальная гипертензия).

Данный обзор охватывает ту часть вопросов, которая касается взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) и АД при экспериментальных формах наследственной гипертензии, в частности: каков характер изменений функции ГГАС у разных гипертонических генотипов, в чем причина возникающих гипофизарно-адренокортикальных нарушений, являются ли они ведущими в становлении повышенного АД или появляются вторично как следствие гипертензии?

Взаимодействие ГГАС и сердечно-сосудистой системы

Механизмы регуляции сердечно-сосудистой и адренокортикальной систем тесно связаны и осуществляют взаимную координацию их функций [21, 22]. В передаче афферентной информации с сердечно-сосудистой системы на ГГАС участвуют центры, расположенные в стволовых отделах головного мозга. Их влияние реализуется главным образом через паравентрикулярное ядро (ПВЯ) и супраоптическое ядро (СОЯ) гипоталамуса. Мелкоклеточная часть ПВЯ является основным источником кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), поступающего в портальный кровоток аденогипофиза, и получает богатую катехоламинергическую иннервацию из структур заднего мозга, тесно связанных с регуляцией АД. Это прежде всего такие норадренергические центры, как сине-пнято варолиева моста (группа нейронов A_6) и каудальная часть ядра одиночного тракта (A_2) в продолговатом мозге. Кроме того, на телах нейросекреторных КРГ-содержащих клеток оканчиваются аксоны адренергических нейронов, расположенных в вентромедиальной области продолговатого мозга (C_1) и его дорсомедиальной части (C_3), а также в ростральной части (C_2) ядра одиночного тракта [49].

Некоторые из указанных центров способны модулировать активность крупноклеточных нейросекреторных нейронов ПВЯ и СОЯ гипоталамуса, в которых синтезируется вазопрессин [49]. Этот гормон, оказывающий действие на кровеносные сосуды и водно-солевой обмен, является в

то же время одним из АКТГ-стимулирующих факторов, потенцируя действие КРГ на кортикотропы аденогипофиза [50] и влияя на экспрессию в нем [35] проопиомеланокортина (ПОМК).

В свою очередь ГГАС посредством гормонов и нейrogормонов действует на сердечно-сосудистую систему. Одной из функций внегипоталамических КРГергических нейронов является активация центров симпатической нервной системы. Введение КРГ в мозг повышает АД и частоту сердечных сокращений [21]. Центры симпатической нервной системы имеют и рецепторы к кортикостероидам. Последние, активируя их, также повышают симпатический тонус [22].

В отличие от введения в головной мозг периферическое введение КРГ сопровождается падением АД и брадикардией [21]. Действие на периферии кортикостероидов сложное. Они способны усиливать сопротивление периферических сосудов, действуя непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, и увеличивать чувствительность сосудов к другим вазоконстрикторам. АКТГ и кортикостероиды оказывают сложное действие на ренин-ангиотензиновую систему. Ряд влияний глюкокортикоидов связан с повышением синтеза белка липокортина, который ингибирует активность фосфолипазы A_2 , что в свою очередь может нарушать синтез и баланс простагландинов, регулирующих сосудистый тонус. Наконец, глюкокортикоиды, возможно, нарушают нормальное взаимодействие между эндотелиальными и гладкомышечными элементами сосудистой стенки, что сопровождается нарушением сократительных свойств сосудов [22].

ГГАС и наследственная гипертензия

Функция ГГАС изучается почти исключительно на двух моделях — на японской линии крыс SHR со спонтанной гипертонией [48] и на крысах линии НИСАГ [5]. Пожалуй, заслуживает внимания и линия SD; сведения о ней в интересующем нас аспекте скудные, однако у этих крыс патология стероидного метаболизма в надпочечниках сходна с таковой у человека. У крыс SD подъем АД, зависящий от нарушений солевого обмена, рассматривается как следствие, по крайней мере частично, наследственных нарушений в надпочечнике функции цитохрома $P-450_{11\beta/18}$, что сопровождается преимущественным превращением дезоксикортикостерона (ДОК) в 18-ОН-ДОК, а не в кортикостерон. Эти особенности крыс SD привлекают внимание, поскольку у человека гипертония не так уж редко является следствием врожденного нарушения активности надпочечников гидроксилаза. Причину усматривают в генетических дефектах гидроксилазной активности цитохромов $P-450_{17\alpha}$ или $P-450_{11\beta/18}$ [18].

Наибольшее число исследований функции ГГАС проведено на крысах линии SHR. В ранних работах обнаруживали увеличение размеров сетчатой и ретикулярной зон коры надпочечников, повышение в их клетках количества липидов, а в гипофизах увеличение популяции базофилов по сравнению с этими параметрами у нормотонических крыс исходной линии Вистар — Киото (WKY). Исследования показали уменьшение числа гранул в АКТГ-содержащих клетках, что было расценено как свидетельство повышенной секреции данного гормона у крыс SHR [48]. Этим результатам соответствует более поздний анализ иммунореактивных клеток, продуцирующих АКТГ, количество которых и содержание в которых гормона оказались повышенными у крыс этой линии [31].

В ранних работах роль адренокортикальных гормонов в развитии гипертензии пытались также выяснить, удаляя надпочечники. Двусторонняя адреналэктомия неполовозрелых

с еще нормальным АД животных предотвращала последующее развитие гипертензии, а удаление надпочечников у взрослых крыс SHR сопровождалось падением АД [48]. Эти результаты свидетельствовали о важном значении надпочечной железы в развитии и поддержании гипертензии. Однако они не давали возможности дифференцировать роль гормонов мозгового и коркового вещества и выявить значение глюко- и минералокортикоидов. Между тем при гипертензии у человека и животных по крайней мере 10 стероидов, принадлежащих к обеим группам, секретируются в кровь в повышенных количествах [42].

В более поздних работах было установлено, что среди адrenaлэктомированных крыс SHR повышенное АД восстанавливается только у тех особей, у которых регенерирует добавочная адренортикотикальная ткань [51] или которым вводят глюкокортикоиды [26, 51], но не минералокортикоиды [51]. Тем самым демонстрировалась важная роль глюкокортикоидных гормонов в патогенезе и течении гипертензии. Однако этот вопрос оказался значительно сложнее и запутаннее, так как по мере накопления информации появилась масса противоречивых фактов.

Базальный уровень кортикостерона в плазме крови крыс со спонтанной наследственной гипертензией может быть повышен [26, 34, 52], понижен [20, 39, 40] или таким же, как его уровень в плазме нормотензивных контрольных крыс линии WKY [24, 43, 53].

Противоречивые данные получены и при изучении стрессорной реактивности. Например, после кратковременного эфирного [20, 53] или на фоне острого [52] или хронического [34] иммобилизационного стресса пик повышения уровня кортикостерона в крови взрослых крыс линии SHR был ниже, чем у крыс WKY. Однако другие исследователи не выявили различий в реакции ГГАС на иммобилизацию у крыс этих двух генотипов [38, 53], а некоторые [40] обнаружили, что на иммобилизационный, эфирный или тепловой стресс крысы SHR реагируют сильнее, чем крысы WKY.

В особенностях ответной реакции, по-видимому, играет роль характер стрессора. Так, одни и те же авторы находили у крыс линий SHR и WKY одинаковое повышение в крови уровня кортикостерона после холодового стресса, но после стресса, вызванного хэндлингом или электрошоком, уровень гормона в крови у гипертензивных животных оказывался выше, чем у нормотензивных [17].

Функция ГГАС зависит от возраста, хотя и в этом вопросе имеется масса противоречий. Данные, полученные на основе исследований одной возрастной точки [40, 41, 52, 53], имеют весьма ограниченную информативную ценность. Значительно более полная информация получена при изучении нескольких возрастных периодов, особенно при сопоставлении догипертензивного периода онтогенеза с возрастом, когда гипертензия уже возникла. Так, определение содержания кортикостерона и ДОК в крови, оттекающей от надпочечника, не выявило в остром опыте различий между крысами линий SHR и WKY в возрасте 7—8, 11—13 и 22—23 нед [23].

Другие исследователи показали, что начиная с предгипертензивного периода (возраст 4 нед) и до периода устойчивой гипертензии (20 нед) уровень альдостерона в крови постепенно снижается у гипертензивных крыс по сравнению с крысами, у которых давление нормальное. Уровень же кортикостерона постепенно и одинаково повышается у обоих генотипов до 16-недельного возраста. Однако в возрасте 16 нед, несмотря на его повышение, содержание кортикостерона в крови у крыс SHR оказывается ниже, чем у WKY [33].

В онтогенезе изучали и другие гормоны ГГАС и обнаружили, что уровень АКТГ в крови 10- и 20-дневных [14], а также 6-, 7- и 11-недельных [26—28] крыс линий SHR и WKY одинаков. Реакция же АКТГ на внутривенное введение КРГ у 6—7-недельных крыс SHR понижена, но с возрастом эти различия сглаживаются [27]. Наконец, находят зависимость от возраста снижение в головном мозге крыс SHR содержания КРГ [26, 28].

С возрастом отмечены изменения не только базального уровня гормонов, но и реакции ГГАС на стрессоры. По мере развития в надпочечниках крыс SHR продукция кортикостерона, альдостерона, ДОК, а в гипофизе продукция АКТГ в ответ на эфирный или тепловой стресс возрастала сильнее, чем в нормотензивном контроле [40]. Повышение адренортикотикальной чувствительности совпадало с началом повышения АД, оно происходило между окончанием периода вскармливания (уже у 40-дневных крысят) и 5-м месяцем жизни [32, 40, 41]. Однако этим данным противоречат исследования, в которых обнаружено, что из крыс SHR повышение реакции ГГАС на эфирный стресс происходит только

у неполовозрелых 4-недельных крысят, тогда как в 12- и 16-недельном возрасте реакция на эфир была одинаковой у крыс SHR и WKY [30].

Таким образом, результаты исследования функции ГГАС у крыс со спонтанной гипертензией отличаются значительной противоречивостью. Поэтому неудивительно, что довольно прямолинейный вывод о роли ГГАС как одного из ведущих патогенетических факторов гипертензии, сделанный в начале 80-х годов [32, 33, 40, 41], сменился более осторожным заключением о существенном значении нарушения адренортикотикальной функции для развития и поддержания высоко-го АД у крыс с наследственной гипертензией [26].

Противоречивость результатов имеет множество причин. В разных лабораториях эксперименты ведутся на разных сублиниях SHR, и в разных популяциях может быть неодинаковая степень инбридинга [43]. Одной из важнейших причин служит неадекватность контроля. Нужно отметить, что проблема адекватности контроля постоянно встает при использовании линейных животных, селекционированных по определенному признаку. В большинстве лабораторий в качестве контроля стремятся использовать крыс исходной линии WKY. Однако ряд исследователей применяет другие генотипы [16, 17, 32, 40, 41], обосновывая это тем, что АД у неполовозрелых WKY не отличается иногда от АД у SHR того же возраста, а у взрослых животных WKY оно хотя и ниже, чем у SHR, однако достоверно выше, чем у крыс Спрейг-Доули [41]. Однако применение в качестве контроля иных, чем WKY, нормотензивных генотипов таит в себе другие опасности. Например, нельзя исключить, что взятые в опыт генотипы отличаются рядом особенностей нейрохимических механизмов, не связанных с регуляцией АД или ГГАС. Тогда, приписывая выявленные межлинейные отличия регуляторным механизмам ГГАС или АД, можно прийти к совершенно ложным выводам.

Результаты экспериментов зависят и от более общих причин, таких как возраст животных, условия их содержания, питания, от применяемых методов определения АД и функции ГГАС. Тем не менее, несмотря на противоречивость данных, можно сделать определенный вывод о нарушении функции ГГАС при наследственной гипертензии, хотя ее роль в этиологии и патогенезе этого заболевания остается неясной.

С середины 80-х годов изучение ГГАС проводится и на другой линии крыс с наследственной гипертензией — НИСАГ, причем обнаружилось довольно значительное сходство изменений в нейроэндокринной системе этих животных и крыс со спонтанной гипертензией.

Определение кортикостерона в крови взрослых крыс линии НИСАГ показало, что, несмотря на повышенное АД, базальный уровень гормона не отличается от такового у крыс исходной линии Вистар. Мягкий эмоциональный стресс вызывал повышение уровня кортикостерона у крыс обоих генотипов. Однако у крыс НИСАГ оно было достоверно меньше, чем в нормотензивном контроле [6, 44]. Эти результаты соответствуют ряду данных, полученных при изучении действия эмоционального стресса на животных со спонтанной гипертензией. У крыс линии SHR реакция ГГАС была пониженной, хотя исходный уровень кортикостерона был таким же, как у крыс WKY [43, 52, 53].

В отличие от эмоционального при системном стрессе (эфир и взятие крови из хвоста) выраженность активации ГГАС у НИСАГ и Вистар была сходной. Эти результаты дали основание предполагать, что причиной ингибирования реакции на эмоциональный стресс явилось нарушение центральных, а не периферических механизмов регуляции. Такое предположение подтвердилось тем, что внутрибрюшинно введенный АКТГ активировал функцию коры надпочечников у крыс НИСАГ и Вистар одинаково [44]. Эти результаты совпадали с фактами, установленными при изучении в сходных опытах функции коры надпочечников у крыс SHR [20].

Помимо изменений уровня кортикостерона в крови, у крыс НИСАГ методом дот-гибридизации в гипофизе выявлено значительное (более чем в 3 раза) снижение экспрессии гена ПОМК. Эти различия не были связаны с изменением количества кодирующих его последовательностей: содержание гена ПОМК в ДНК, выделенной из гипофизов крыс сравниваемых линий, оказалось сходным [3]. Скорее всего это следствие понижения тонуса норадренергических механизмов мозга, регулирующих функцию ГГАС.

Выше указывалось на тесную связь катехоламиновых механизмов мозга, регулирующих ГГАС и АД. Поэтому неудивителен интерес к катехоламинам. К настоящему времени скопилось значительная, хотя порой и противоречивая информация об их нарушениях в мозге крыс SHR. Эти

нарушения проявляются в зависимости от структуры мозга в изменении уровня норадреналина (чаще его падении), адреналина (преимущественно повышении) и в меньшей степени дофамина. Выявляются изменения скорости метаболизма катехоламинов, активности ферментов (чаще его повышение), участвующих в синтезе биогенных аминов (тирозин-гидроксилазы, дофамин- β -гидроксилазы и фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы), и, наконец, изменения чувствительности адrenoцепторов (в первую очередь α_1) в гипоталамусе, варолиевом мосту и продолговатом мозге. Подобные нарушения появляются довольно рано, уже на 3—5-й недели жизни, т. е. еще до начала повышения АД [4, 54]. Поэтому среди исследователей до сих пор продолжают бурные дискуссии по поводу того, являются ли обнаруженные в раннем онтогенезе нарушения катехоламинов ведущей причиной повышения АД или его следствием и каково в этом участие ГГАС. Однако попытки решить эти вопросы путем изучения в одних экспериментах нарушений ГГАС, в других — нарушений катехоламинных механизмов мозга не увенчались успехом, да и сам подход оказался малоперспективным. Например, неодинаковый уровень кортикостерона в крови у крыс SHR и WKY обнаруживается уже в 10-дневном возрасте [14]. Но вместе с тем есть данные, что уже у 1-дневных крысят SHR АД и частота сердечных сокращений достоверно выше, чем у WKY [25]. Понятно, что делать выводы о роли ГГАС в патогенезе гипертензии из подобного рода исследований, проведенных в разное время на разных животных, не представляется возможным.

Комплексные исследования этих систем проводятся на крысах НИСАГ. Оказалось, что у этих животных пониженная реакция на эмоциональный стресс связана с изменениями норадренергических механизмов головного мозга. Введение в боковой желудочек мозга норадреналина сопровождалось достоверно меньшим повышением в крови уровня кортикостерона у крыс НИСАГ по сравнению с крысами Вистар, причем по мере селекции падала чувствительность центральных адrenoцепторов к вводимому медиатору. В то же время введение в аналогичных условиях серотонина или карбохолина вызывало выраженную и сходную у обоих генотипов реакцию ГГАС [6, 44]. Эти результаты свидетельствуют, что селекция крыс на повышенное АД в условиях эмоционального стресса затрагивает норадренергические, но не серотонин- и холинергические механизмы мозга, связанные с регуляцией функции ГГАС.

Последующие эксперименты показали, что речь прежде всего идет о гипоталамических α_1 -адrenoцепторах. Внутривенное введение агониста α_1 -адrenoцепторов фенилэфрина достоверно повышало уровень кортикостерона в крови у нормотензивных крыс Вистар, но понижало его содержание в крови у крыс НИСАГ. В то же время агонист α_2 -адrenoцепторов клонидин и агонист β -адrenoцепторов изопротилнорадреналин сходно повышали в дозозависимой манере уровень гормона в крови у этих двух генотипов [44]. Следовательно, можно было предположить, что у крыс НИСАГ в гипоталамусе понижена чувствительность или снижено количество α_1 -адrenoцепторов, которые, по современным представлениям [49], активируют секрецию КРГ. Это предположение подтвердилось после того, как радиолигандным методом в гипоталамусе было выявлено понижение плотности α_1 -адrenoцепторов [13]. Сложнее интерпретировать обнаруженное в этих же экспериментах снижение в гипоталамусе количества α_2 -адrenoцепторов. Одинаково выраженная у крыс НИСАГ и Вистар реакция на центральное введение клонидина [44] наводит на мысль об изменении числа α_2 -адrenoцепторов, связанных не с ГГАС, а с АД, поскольку известны гипоталамические норадренергические механизмы его регуляции [29].

У крыс НИСАГ находят изменение числа адrenoцепторов и в более низких отделах мозга. С помощью радиолигандного метода обнаружено повышение числа α_1 -адrenoцепторов в прессорных зонах мозга и снижение числа α_2 - и β -адrenoцепторов в депрессорных [13]. Вместе с тем известно, что центральные α_1 -адrenoцепторы обладают прессорной, а α_2 -адrenoцепторы — депрессорной функцией [15]. Поэтому обнаруженное перераспределение отдельных подтипов адrenoцепторов, которое сопровождалось ослаблением депрессорных и усилением прессорных влияний [36], может быть одной из причин повышения АД у крыс НИСАГ.

Изучение у этих животных катехоламинных показало значительные изменения норадренергической системы мозга. Уровень норадреналина был повышен в коре и понижен в стволовых образованиях (гипоталамусе, среднем, заднем мозге, среднем пятне и области ядра одиночного тракта). Кроме того, у крыс НИСАГ в заднем гипоталамусе, среднем мозге,

варолиевом мосту и продолговатом мозге была снижена скорость обмена норадреналина. Параллельное определение этого амина у крыс НИСАГ и SHR показало сходство изменений в коре, гипоталамусе и заднем мозге [2].

В свое время была высказана гипотеза [54], что у крыс SHR причиной повышения АД является ослабление центральных норадренергических механизмов, ингибирующих тонус симпатической нервной системы. Изучение на крысах линии НИСАГ позволило подтвердить и расширить эти представления благодаря параллельному исследованию механизмов регуляции АД и ГГАС. Интерпретируя полученные результаты в целом, можно прийти к заключению об ослаблении тонуса норадренергической системы в стволе мозга, регулирующей не только АД, но и функцию ГГАС, т. е. о формировании в результате отбора строения катехоламинных систем, сходного с таковым у крыс SHR, несмотря на различия в селекционных критериях, примененных при создании этих генотипов. Если принять во внимание существующие реципрокные отношения между АД и ГГАС [21, 22], с одной стороны, и хорошо известное положение об активирующей ГГАС роли норадренергических, прежде всего гипоталамических, механизмов [49] — с другой, станет понятно, почему на фоне ослабления норадренергического тонуса АД оказывается повышенным, а функция ГГАС — пониженной, что проявляется в ингибировании ее реактивности в условиях эмоционального стресса.

Заключение

Анализ накопленных к настоящему времени данных позволяет представить проблему участия ГГАС в этиологии и патогенезе экспериментальной наследственной гипертензии под новым углом зрения.

Известно, что в основе любого крупного селекционного преобразования лежит перестройка коррелятивных связей в организме и что отбор по какому-либо одному признаку способен привести к изменению других, порой совершенно неожиданных признаков. Не касаясь деталей этой проблемы, отметим, что особенно широкий спектр вторичных изменений проявляется тогда, когда отбор проводится по сложному регуляторному признаку. Ярким примером может служить отбор при доместикации животных. Полагают, что на ранних этапах одомашнивания диких животных селекция проводилась в конечном итоге на стрессоустойчивость к наиболее стрессорному фактору неволи — человеку [1]. Фактически же такая селекция представляет собой не что иное как бессознательный отбор на определенное функциональное состояние нейрорхимических, в частности серотонинергических [11] и катехоламинергических [9], механизмов головного мозга, участвующих в регуляции агрессивного поведения и стрессорной реактивности животного. Если же говорить точнее, то отбор бессознательно проводился по генам, детерминирующим функцию серотониновой и катехоламинных систем головного мозга.

Исходя из таких представлений и принимая во внимание широкий спектр изменений катехоламинных систем мозга, о которых шла речь выше, можно предположить, что селекция на повышенное АД в условиях эмоционального стресса приводит к глубокой перестройке катехоламинных механизмов регуляции у крыс НИСАГ. Результатом такой перестройки служат проявления вторичных изменений, возникающих во многих физиологических системах, в том числе в ГГАС.

Доказательствами правомочности высказанной гипотезы служит серия выполненных в нашей лаборатории работ, в которых кратковременными воздействиями в определенный период раннего онтогенеза на метаболизм катехоламинов впервые удалось на длительный срок предотвратить нарушения функции ГГАС и АД у генетически предрасположенных к гипертензии животных [8, 10, 37, 45—47]. Оказалось, что у крыс НИСАГ кратковременное усиление в мозге синтеза норадреналина в критический период раннего онтогенеза (21—25-й день жизни), т. е. в период формирования и наибольшей чувствительности центральных катехоламинных механизмов, связанных с регуляцией ГГАС и АД, приводит к их длительной коррекции: у 4—5-месячных крыс НИСАГ полностью восстановились АД и реакция ГГАС на эмоциональный стресс и центральное введение норадреналина. Такие воздействия не влияли на крыс нормотензивной линии Вистар. Длительное восстановление АД и функции ГГАС оказалось связанным с повышением в заднем мозге активности тирозингидроксилазы, увеличением уровня норадреналина в гипоталамусе и продолговатом мозге и со снижением в нем плотности α_1 -адrenoцепторов. В то же время введение в эти же сроки раннего онтогенеза глюкокортикоидов

не оказывало какого-либо длительного влияния на функцию ГГАС и АД.

Несмотря на различие селекционных критериев отбора НИСАГ и SHR, большое, хотя и неполное сходство изменений катехоламиновых механизмов у крыс этих генотипов наводит на мысль, что у крыс японской линии отбор также затрагивал гены, детерминирующие функцию катехоламинергических механизмов, регулирующих АД и ГГАС.

Таким образом, представленные в обзоре данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что при наследственно детерминированной гипертензии, связанной с повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к эмоциональному стрессу, в формировании гипертонического статуса решающее значение имеют гены, которые кодируют функцию центральных катехоламинергических механизмов, регулирующих АД и ГГАС [10]. Окончательным доказательством данного положения послужат начатые исследования структуры и экспрессии этих генов [3, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Д. К. // Генетика.— 1987.— Т. 23, № 6.— С. 937—946.
2. Гордиенко Н. И. // Пат. физиол.— 1990.— № 3.— С. 38—40.
3. Дашкевич В. С., Поздняков С. Г., Маркель А. Л., Мертвцов Н. П. // Генетика.— 1991.— Т. 27, № 7.— С. 1158—1161.
4. Маркель А. Л. // Успехи физиол. наук.— 1983.— Т. 14, № 1.— С. 67—84.
5. Маркель А. Л. // Изв. АН СССР.— 1985.— № 3.— С. 466—469.
6. Маркель А. Л., Дыгало Н. Н., Науменко Е. В. // Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 6.— С. 678—680.
7. Маркель А. Л., Дашкевич В. С., Коцкая А. О. и др. // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии.— М., 1991.— С. 33.
8. Науменко Е. В., Маслова Л. Н., Маркель А. Л., Гордиенко Н. И. // Бюл. экспер. биол.— 1987.— № 10.— С. 464—466.
9. Науменко Е. В., Попова Н. Л., Иванова Л. Н. // Генетика.— 1987.— Т. 23, № 6.— С. 1011—1025.
10. Науменко Е. В. // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии.— М., 1991.— С. 38—40.
11. Попова Н. К., Войтенко Н. Н., Трут Л. Н. // Докл. АН СССР.— 1975.— Т. 223, № 5.— С. 1496—1498.
12. Судаков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса.— М., 1981.
13. Шишкина Г. Т., Маркель А. Л., Науменко Е. В. // Генетика.— 1991.— Т. 27, № 2.— С. 279—284.
14. Ardekani A. M., Walker S. J., Donohue S. J. et al. // Life Sci.— 1989.— Vol. 44.— P. 919—925.
15. Bousquet P., Schwartz J. // Biochem. Pharmacol.— 1983.— Vol. 32.— P. 1459—1465.
16. Brown V. R., Hanger R., Fisher L. // Brain Res.— 1988.— Vol. 441.— P. 33—40.
17. Chiuch C. C., McCarty R. // Physiol. Behav.— 1981.— Vol. 26.— P. 85—89.
18. Connell J. M. C., Fraser R. // J. Hypertens.— 1991.— Vol. 9.— P. 93—107.
19. DeJong W. Experimental and Genetics Models of Hypertension (Handbook of Hypertension. Vol. 4).— Amsterdam, 1984.
20. DeVito W. J., Sutterer J. R., Brush F. R. // Life Sci.— 1981.— Vol. 28.— P. 1489—1495.
21. Dunn F., Berridge C. W. // Brain Res. Rev.— 1990.— Vol. 15.— P. 71—100.
22. Fraser R., Davies D. L., Connell J. M. C. // Clin. Endocr.— 1989.— Vol. 31.— P. 701—746.
23. Freeman R. Y., Davis J. O., Varsano-Ahron N. et al. // Circulat. Res.— 1975.— Vol. 37.— P. 66—71.
24. Fukuda N., Honda M., Hatano M. // Jap. Circulat. J.— 1987.— Vol. 51.— P. 556—562.
25. Gray S. D. // Fed. Proc.— 1982.— Vol. 41.— P. 1589—1589.
26. Hashimoto K., Makino Sh., Hirasawa R. et al. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 125.— P. 1161—1167.
27. Hattory T., Hashimoto K., Ota Z. // Hypertension.— 1986.— Vol. 8.— P. 386—390.
28. Hattory T., Hashimoto K., Ota Z. // Ibid.— P. 1027—1031.
29. Hayward J. N. // Physiol. Rev.— 1977.— Vol. 57.— P. 574—658.
30. Häusler A., Girard J., Bauman J. B. et al. // Clin. exp. Hypertens.— 1983.— Vol. 5A.— P. 11—19.
31. Häusler A., Oberholzer M., Bauman J. B. // Cell Tissue Res.— 1984.— Vol. 236.— P. 229—235.
32. Iams S. G., McMurtry M. P., Wexler B. // Endocrinology.— 1979.— Vol. 104.— P. 1357—1363.
33. Komanicky P., Reiss D. L., Dale S. L., Melby J. C. // Ibid.— 1982.— Vol. 111.— P. 219—224.
34. Kvetnansky R., Albrecht I., Torda T. et al. // Catecholamines and Stress.— New York, 1976.— P. 237—249.
35. Levin N., Bloom M., Roberts J. L. // Endocrinology.— 1989.— Vol. 125.— P. 2957—2966.
36. Markel A. L., Amstyslavsky S. Y., Naumenko E. V. // Biogen. Amines.— 1987.— Vol. 4.— P. 329—338.
37. Maslova L. N., Markel A. L., Naumenko E. V. // Brain Res.— 1991.— Vol. 546.— P. 55—60.
38. McCarty R., Kopin I. J. // Life Sci.— 1978.— Vol. 22.— P. 997—1006.
39. McCarty R., Kvetnansky R., Lake C. R. et al. // Physiol. Behav.— 1978.— Vol. 21.— P. 951—955.
40. McMurtry J. P., Wexler B. C. // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 1730—1736.
41. McMurtry J. P., Wexler B. C. // Ibid.— 1883.— Vol. 112.— P. 166—171.
42. Melby J. C., Dale S. L. // J. Endocr.— 1979.— Vol. 81.— P. 93P—106P.
43. Moll D., Dale S. L., Melby J. C. // Endocrinology.— 1975.— Vol. 96.— P. 416—420.
44. Naumenko E. V., Markel A. L., Amstyslavsky S. Y., Dygalo N. N. // Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms.— New York, 1989.— P. 453—460.
45. Naumenko E. V., Maslova L. N., Gordienko N. I. et al. // Develop. Brain Res.— 1989.— Vol. 46.— P. 206—212.
46. Naumenko E. V., Maslova L. N., Markel A. L. // Endocr. exp.— 1990.— Vol. 24.— P. 241—248.
47. Naumenko E. V., Maslova L. N., Shishkina G. T., Markel A. L. // Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches.— New York, 1992.— P. 429—437.
48. Okamoto K. // Int. Rev. exp. Path.— 1969.— Vol. 7.— P. 227—270.
49. Plotsky P. M., Cunningham E. T., Widmaier E. P. // Endocr. Rev.— 1989.— Vol. 10.— P. 437—458.
50. Rivier C., Vale W. // Endocrinology.— 1983.— Vol. 113.— P. 939—942.
51. Ruch W., Baumann J. B., Häusler A. et al. // Acta endocr. (Kbh).— 1984.— Vol. 105.— P. 417—424.
52. Sowers J., Tuck M., Asp N. D., Sollars E. // Endocrinology.— 1981.— Vol. 108.— P. 1216—1221.
53. Yamory U., Oshima A., Okamoto K. // Jap. Heart J.— 1973.— Vol. 14.— P. 162—164.
54. Yamory U. // Handbook of Hypertension.— Amsterdam, 1984.— Vol. 4.— P. 224—239.

Поступила 01.04.92

© М. Ю. ЮНУСОВ, А. А. МУМИНОВ, 1993

УДК 616.681-007.41-032(048.8)

М. Ю. Юнусов, А. А. Муминов

ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА КРИПТОРХИЗМА

Ташкентский научный центр хирургии (дир.— акад. В. В. Вахидов) Минздрава Республики Узбекистан

Критерии выбора оптимального срока и метода лечения крипторхизма находятся в прямой зависимости от причин и механизмов, вызвавших ретенцию яичек [6, 8]. Полиэтиологичность этого состояния определяет крипторхизм как одно из

проявлений системного заболевания, охватывающего практически все органы и ткани [4, 5].

Предположение о вероятности наследования неопущения яичек основано на наблюдении семейств, в которых этот

феномен имел место у мужчин на протяжении нескольких поколений [13]. В настоящее время большинство исследователей разделяют мнение о неспецифическом характере индукции крипторхизма аномалиями хромосомного строения [7, 15]. К примеру, крипторхизм часто встречается при синдроме Дауна (трисомия) [21]. Кроме того, существует ряд аутосомных аномалий, при которых также наблюдается ретенция яичек [2, 34]. Исследования в области патогенеза крипторхизма выявили существенную роль эмбриотоксических факторов (интоксикации, инфекции, нарушения гормонального баланса у матери), действующих в критические периоды формирования полового тракта, что вполне может объяснить случаи крипторхизма у нескольких детей в одной семье [14]. Е. Т. Engle [18] первым обратил внимание на значение гормональных факторов в генезе крипторхизма. Позднее [41] была продемонстрирована роль интактной гипоталамо-гипофизарной оси и показано, что активным андрогеном, обеспечивающим опускание яичек, является дегидротестостерон. Андрогенный стимул, вызывающий начало опускания яичек, возникает с 3-го месяца беременности. До сих пор не раскрыты механизмы этого процесса [20]. Предположительными мишенями являются gubernaculum [16], мускулатура передней брюшной стенки, где андрогены действуют как анаболические гормоны [20]. Дети с крипторхизмом чаще рождаются в весенние месяцы (март—май), реже осенью (август—декабрь). Возможно, это связано с сезонными колебаниями продукции гипофизарных гормонов, зависящей от длительности солнечного дня [22]. Частота крипторхизма у близнецов выше, чем в общей популяции, составляя 2,2%. Высказано предположение, что это обусловлено меньшей площадью плаценты каждого плода и соответственно уменьшением продукции хорионического гонадотропина [12]. В то же время остается неясно, почему преобладают односторонние формы крипторхизма и почему у этих больных отсутствуют выраженные эндокринные нарушения [1, 33].

Высказывались самые разные предположения о механизме опускания яичка [40]. Описана миксоидная желатиновая субстанция gubernaculum, которая, увеличиваясь в размерах под влиянием андрогенной стимуляции, приводит к расширению пахового канала [16] и мошонки [21]. Одни авторы [16] указывают на наличие андрогенных рецепторов в его структуре, которые под влиянием некоторых гормональных воздействий стимулируют развитие поперечнополосатой мускулатуры, осуществляющей тракцию яичка к его мошоночной позиции. Другие [27] утверждают, что gubernaculum не изменяется в размерах и только рост тела приводит к его относительному укорочению. В ряде работ эти теории ставятся под сомнение, так как перерезка gubernaculum в месте его прикрепления к придатку не приводит к развитию крипторхизма [21]. Тем не менее развитие ретенции наблюдается при иссечении или пересечении его в местах прикрепления в мошонке [21, 40]. Некоторые авторы придают особое значение пучкам волокон gubernaculum, прикрепляющихся в проксимальном отделе к хвосту придатка, в дистальном внедряющихся в мошонку, лобок, промежность, к бедренным и паховым областям [28, 38]. По мнению Н. Л. Frey и J. Rajfer [21], проксимальное прикрепление gubernaculum предотвращает «перекрестный» феномен и обеспечивает опускание каждого яичка в ипсилатеральную половину мошонки. М. В. Jaskol и соавт. [30] в 79,4% случаев крипторхизма выявили аномальное прикрепление дистального конца gubernaculum (как правило, к верхнелатеральному аспекту мошонки или соединительной ткани верхней трети бедра). Если принять за основу направляющую роль gubernaculum при опущении яичка, то столь высокая частота аномального прикрепления может объяснить причины эктопии или неполного опускания яичка.

Теория о роли придатка в развитии нарушений опускания яичек основана на том факте, что в норме он опережает опускающееся яичко при следовании через паховый канал в мошонку [10, 25]. Сторонники этой теории утверждают, что крипторхизм возникает вследствие неполной дифференциации придатка, связанной с недостаточной андрогенной стимуляцией [16, 38]. Развитие придатка и его слияние с яичком являются андрогензависимым процессом, однако гормоны достигают придатка не только по системе циркуляции, но и, что очень важно, путем прямого транспорта от ипсилатерального яичка [11].

Таким образом, если имеет место неадекватная продукция тестостерона яичком, то придаток на соответствующей стороне остается недоразвитым — или в более тяжелых случаях — не развивается вообще [31]. В литературе до 1961 г. сообщалось лишь о 29 наблюдениях аномалий придатка [37]. В последние годы число подобных сообщений о больных крипторхизмом значительно увеличилось [28, 35, 40]. Частота фено-

мена варьирует, по данным разных авторов, от 23,6 до 60% и во многом зависит от внимания, уделяемого выявлению этой аномалии [37]. F. Hadziselimovic [26], обследуя новорожденных с неопущенными яичками, обнаружил, что придаток в каждом случае был коротким и рудиментарным и объяснил это проявлением андрогенного дефицита. После терапии хорионическим гонадотропином у 60% больных яички достигли дна мошонки, придаток стал нормальным по длине и структуре. Отмечена высокая частота гипоплазии яичка (72%) при нарушении его слияния с придатком у детей [37]. При всей противоречивости мнений большинство авторов объясняют дефицит стимуляции андрогенами как различными вариантами дисгенезии тестикул, так и нарушением процессов слияния яичка с придатком, в результате чего развивается ретенция [30]. Так называемые «механические» причины (фасциальный блок в паховом канале, короткие семьявносящий проток и сосудистая ножка яичка и т. п.) также обусловлены дефицитом андрогенной стимуляции в критические фазы развития половой системы [30]. Участие придатка в опускании яичка является лишь одной из многих составляющих процесса. Эксперименты на животных, в частности, показали, что иссечение придатка не влияет на нормальное опускание яичка [19].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о важной роли внутрибрюшного давления в процессе опускания яичек. В 1927 г. R. Hunter [29] после изучения плодов человека сделал заключение, что к 8-му месяцу беременности расширение кишечника приводит к увеличению внутрибрюшного давления и вызывает выталкивание яичка из брюшной полости в мошонку. К исходным выводам пришли и другие авторы после серии исследований, выполненных на эмбрионах крыс, собак, быков [23, 36]. В великолепной экспериментальной работе Н. Л. Frey и соавт. [20] имплантировали в брюшную полость свободно плавающий инертный силиконовый имитатор яичка, который опускался в мошонку, этот процесс ускорялся при воздействии дегидротестостерона. Если предположить действительную роль внутрибрюшного давления в процессе опускания яичка, то чаще крипторхизм должен наблюдаться при значительных дефектах передней брюшной стенки — состояниях, характеризующихся резким снижением внутрибрюшного давления [32]. К возрасту 2 лет крипторхизм имеется практически у 100% больных с *group belly syndrome*, при котором передняя брюшная стенка отсутствует или является недоразвитой [39]. В 40% случаев крипторхизм встречается у мальчиков с клоакальной экстрофией, которая может сочетаться с экстрофией мочевого пузыря (при этом нижняя часть передней брюшной стенки оказывается незамкнутой) [17]. Л. М. Karlap и соавт. [32] проанализировали данные за 10 лет относительно мальчиков с выраженными дефектами передней брюшной стенки, такими как гастрошизис, омфалоцеле, пупочная грыжа. Частота крипторхизма при рождении и к году жизни у больных гастрошизисом составила 18 и 15%, с омфалоцеле — 52 и 33% соответственно [32]. В результате этих наблюдений необходимо решить вопрос о роли в генезе ретенции яичек незаросшего влагалищного отростка и паховой грыжи, которые можно рассматривать как дефекты передней брюшной стенки. Влагалищный отросток впервые дифференцируется к концу I триместра беременности как маленькое выпячивание брюшины вблизи еще не опустившегося яичка у внутреннего кольца пахового канала [43]. Этот отросток не растет к мошонке до III триместра беременности; начало его роста совпадает с началом опускания яичка [9]. После опускания влагалищный отросток обычно облитерируется, однако иногда только к концу 1-го года жизни. Если яичко не опускается, то отросток не облитерируется [32]. Ранее считалось, что незаросший отросток причинно связан с неопущением яичка [3, 39]. Если внутрибрюшное давление связывать с миграцией яичка, то данные Л. М. Karlap и соавт. [32] указывают на обратную связь — незаросший отросток является причиной ретенции яичек. Наличие незаросшего влагалищного отростка практически у всех больных крипторхизмом и у 21,2—55% больных с сопутствующей паховой грыжей указывает на то, что эти образования могут играть ту же роль, что и дефекты передней брюшной стенки [28, 32, 42]. Тем не менее существуют и контраргументы. Теория не объясняет причины нормального опускания яичек у некоторых больных с мошоночным гидроцеле. Если влагалищный отросток открыт и уменьшается внутрибрюшное давление, то частота крипторхизма должна быть более высокой, чем мы наблюдаем, — ведь последний не зарастает вплоть до рождения у подавляющего большинства больных [2]. Возможно, степень его участия в снижении внутрибрюшного давления не так существенна. И те и другие положения можно было бы опровергнуть или подтвердить

прямыми исследованиями внутрибрюшного давления методом, который еще ожидает своего применения.

В 1762 г. J. Hunter [цит. по 24] пришел к заключению, что яички в процессе их опускания в мошонку направляются gubernaculum (термин, означающий «скорчкий», «рулевой»). Рассматривая проблему крипторхизма в целом, автор признавал, что при нарушении опускания яичек «трудно с уверенностью определить причины остановки». За прошедшие более чем 200 лет выявлен целый ряд факторов, принимающих участие в процессе опускания яичка. Тем не менее все так же прямо или косвенно в выводах исследователей звучит признание отсутствия окончательной ясности в причинах и механизмах развития ретенции яичек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беникова Е. А., Демченко В. Н., Югринов О. Г. и др. // Пробл. эндокринологии.— 1982.— № 6.— С. 38—42.
2. Васюкова Е. А., Касаткина Э. П., Матковская А. Н. // Педиатрия.— 1980.— № 6.— С. 16—18.
3. Воложин С. И. // Хирургия.— 1975.— № 7.— С. 69—71.
4. Гуца А. Л., Воложин С. И. // Пробл. эндокринологии.— 1973.— № 2.— С. 40—43.
5. Долецкий С. Я., Окулов А. Б., Касаткина Э. П. и др. // Хирургия.— 1975.— № 7.— С. 56—66.
6. Жукова М. А., Кураева Т. Л. // Педиатрия.— 1980.— № 10.— С. 62—65.
7. Жуковский М. А., Лебедев И. Б., Семичева Т. В. и др. // Нарушения полового развития / Под ред. М. А. Жуковского.— М., 1989.— С. 272.
8. Курпатовский И. Д., Макажанов О. Х., Баскаков В. В. // Урол. и нефрол.— 1986.— № 1.— С. 54—59.
9. Backhouser K. M. // Urol. Clin. N. Amer.— 1982.— Vol. 9.— P. 315—322.
10. Bedford J. M. // Amer. J. Anat.— 1978.— Vol. 152.— P. 483—491.
11. Bidlingmaier F., Dorr H. G., Esenmenger W. et al. // J. clin. Endocr. Metab.— 1983.— Vol. 57.— P. 311—315.
12. Creizel A., Erody E., Toth J. // J. Urol. (Baltimore).— 1981.— Vol. 126.— P. 524—526.
13. Creizel A., Erody E., Toth J. // Ibid.— P. 528—529.
14. Depue R. H. // Int. J. Epidem.— 1984.— Vol. 13.— P. 311—318.
15. Dewald G. W., Kelalis P. P., Gordon H. // J. Urol. (Baltimore).— 1977.— Vol. 117.— P. 110—112.
16. Elde J. S., Isaacs J. T., Walsch P. C. // Ibid.— 1982.— Vol. 127.— P. 1701—1711.
17. Engel R. M. E. // Urology.— 1973.— Vol. 2.— P. 20—24.
18. Engle E. T. // Endocrinology.— 1932.— Vol. 16.— P. 513—519.

19. Erey H. L., Rajfer J. // Surg. Forum.— 1982.— Vol. 33.— P. 61—66.
20. Frey H. L., Peng S., Rajfer J. // Biol. Reprod.— 1983.— Vol. 23.— P. 1233—1238.
21. Frey H. L., Rajfer J. // J. Urol. (Baltimore).— 1984.— Vol. 131.— P. 574—582.
22. Forest M. J., Sizonenko P. C., Cathiard A. M., Bertrand T. // J. clin. Invest.— 1974.— Vol. 53.— P. 819—827.
23. Gier H. T., Marion G. A. // Biol. Reprod.— 1969.— Vol. 1, Suppl. 1.— P. 1—7.
24. Gough M. H. // Brit. J. Surg.— 1989.— Vol. 76.— P. 109—112.
25. Hadziselimovic F., Kunslin E. // Anat. Embryol.— 1979.— Vol. 155.— P. 191—202.
26. Hadziselimovic F. // Urol. Res.— 1984.— Vol. 12.— P. 155—161.
27. Hadziselimovic F. // Ann. Urol.— 1984.— Vol. 18.— P. 240—244.
28. Heath A. L., Man D. W. K., Ecsein H. B., Ecsterin H. B. // J. pediat. Surg.— 1984.— Vol. 19.— P. 47—51.
29. Hunter R. H. // Brit. J. Surg.— 1927.— Vol. 14.— P. 125—128.
30. Jacon M. B., Gough M. N., Dudley N. E. // Brit. J. Urol.— 1987.— Vol. 59.— P. 568—571.
31. Johanse E. B., Clausen O. P. F., Nesland J. M. // Andrologia.— 1988.— Vol. 20.— P. 189—201.
32. Kaplan L. M., Keyle M. A., Laplan G. W. et al. // J. Urol. (Baltimore).— 1986.— Vol. 136.— P. 645—647.
33. Kogan S. J., Gill B., Bennett B. et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 135.— P. 758—761.
34. Lawandowski R. C., Yunis J. J. // Amer. J. Dis. Child.— 1975.— Vol. 129.— P. 515—521.
35. Marshall F. F., Shermata D. W. // J. Urol. (Baltimore).— 1979.— Vol. 121.— P. 341—346.
36. Martins T. // C. R. Soc. Biol. Paris.— 1938.— Vol. 137.— P. 299—303.
37. Merkitz M., Toth J. // Int. Urol. Nephrol.— 1987.— Vol. 19.— P. 179—187.
38. Mininberg D. T., Schlossberg S. // J. Urol. (Baltimore).— 1983.— Vol. 129.— P. 1207—1211.
39. Nunn I. N., Sterphens F. D. // Ibid.— 1961.— Vol. 86.— P. 782—791.
40. Quintan D. M., Gerharf J. P., Jeffs R. D. // Ibid.— 1986.— Vol. 140.— P. 1141—1144.
41. Rajfer J., Walsh P. S. // Ibid.— 1977.— Vol. 119.— P. 985—990.
42. Scorer C. G. // Brit. J. Surg.— 1964.— Vol. 41.— P. 357—367.
43. Shrock P. // Surg. Clin. N. Amer.— 1971.— Vol. 151.— P. 1267—1270.

Поступила 03.04.92

© Т. С. ЗЕНКОВА, И. А. ФЕДИН, 1993

УДК 616.831.41:616.4321-073.756.8

Т. С. Зенкова, И. А. Федин

ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Кафедра эндокринологии (зав.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

В последние годы стало очевидным, что частота встречаемости заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы чрезвычайно велика. Клинические проявления таких заболеваний, как акромегалия, болезнь Иценко — Кушинга, первичный гиперпролактинемический гипогонадизм, считаются общеизвестными [8, 9, 32, 45]. Однако для выбора оптимального способа лечения в каждой конкретной клинической ситуации врачу-клиницисту крайне необходимо получить информацию о состоянии главного структурного звена патологического процесса — гипофиза.

До 70-х годов существовало мнение, что в диагностике опухолей гипофиза достаточно руководствоваться типичными клиническими проявлениями заболевания — эндокринологическими, нейроофтальмологическими нарушениями и краниографическими изменениями турецкого седла [32]. Полагали, что обычная рентгенокраниография выявляет изменения турецкого седла в 77—90% случаев при аденомах гипофиза [5]. Однако по мере накопления клинического опыта все больше утверждалось мнение о том, что диагностические

построения, основанные лишь на анализе клинко-рентгенологических изменений, далеко не всегда отражают действительную величину и направление преимущественного распространения опухолей, их взаимоотношения с соседними анатомо-физиологическими структурами, т. е. те топические особенности патологического очага, которые крайне необходимы для правильной оценки возможностей и выбора метода лечения. Особую актуальность приобрели эти проблемы с развитием микрохирургии как одного из перспективных методов лечения больных с аденомами гипофиза.

С целью топической диагностики патологических изменений sella turcica предложено большое количество рентгенологических методов и их модификаций. Для детальной оценки формы, размеров, изменений костной структуры турецкого седла и других отделов клиновидной кости применяется линейная томография в 3 проекциях или зоннография средней черепной ямки в 2 проекциях. Последняя позволяет получить изображение более толстого слоя — достаточно сделать лишь по одному снимку в передней и боко-

вой проекциях на определенном уровне, и изображение анатомических структур представляется более четким [15].

О степени распространения аденомы гипофиза за пределы диафрагмы с большей достоверностью можно судить по результатам пневмоцистернографии и вентрикулографии с газом и контрастными веществами [11].

Многие авторы считают обязательным проведение ангиографии в процессе предоперационного обследования больного [35]. Однако в последнее время из-за высокой травматичности метода показания к проведению ангиографии заметно сузились и ограничиваются лишь вопросами определения проходимости сосудов при возможном их вовлечении в опухоль, исключения интраселлярно расположенных артериальных аневризм и других сосудистых аномалий при предстоящем оперативном вмешательстве [1, 11].

Все перечисленные методики весьма травматичны, сопряжены со значительной лучевой нагрузкой, что ограничивает возможность их применения при необходимости многократного и многопланового обследования больного. Совершенствование диагностики аденом гипофиза — процесс перманентный, со временем он должен привести к применению в основном неинвазивных методик.

На данный момент доступным для большинства клиник методом диагностики стала рентгеновская компьютерная томография (РКТ). Внедрение этого метода в клиническую практику стало заметным шагом вперед в изучении состояния аденогипофиза. Появилась возможность не только визуализировать структуры гипоталамо-гипофизарной области, но и дифференцировать нормальную ткань гипофиза от патологической по плотности. Отмечается, что при этом плотность аденом гипофиза может быть повышенной в 51,4 % случаев, пониженной в 7,1 %, неравномерно измененной в 37,9 %, неизменной в 3,6 % [10]. Подобное разнообразие характеристик плотности может вызвать некоторые затруднения в интерпретации результатов РКТ. Использование рентгеновских компьютерных томографов последних генераций с толщиной среза 2 мм и дополнительным контрастированием расширяет диагностические возможности метода, но одновременно возникает тенденция к гипердиагностике. Имеются сведения о достаточно большой частоте ложноположительных результатов (15 %) при обследовании пациентов методом РКТ [42]. Следует также помнить о существовании так называемых «немых» аденом. Так, в литературе имеются данные об обнаружении микроаденом в 23—27 % случаев аутопсий у пациентов, которые не имели никаких прижизненных симптомов гипофизарных расстройств [63].

Данные литературы, касающиеся диагностики микроаденом с помощью РКТ, крайне противоречивы. Одни авторы сообщают, что РКТ позволяет визуализировать аденомы гипофиза размером более 5 мм в 95—97,8 % случаев [10, 44], другие указывают на то, что 24—30 % микроаденом, выявленных при хирургическом вмешательстве или при аутопсии, давали ложноотрицательные результаты при РКТ [38, 53]. Имеются данные о 25—50 % ложноотрицательных результатов исследования на наличие микроаденом [23, 44]. По сообщениям S. Margovitz и соавт. [42—44], чувствительность высокоразрешающей РКТ составила для пролактином 91,9 %, для соматотропином 81,2 %, для кортикотропином 63 %.

При всех преимуществах РКТ над другими рентгенологическими методами исследования она имеет и свои недостатки. Хирургически-селективная область трудна для диагностики из-за артефактов от костей основания черепа и невозможности дифференцировать небольшие патологические образования, рентгенологическая плотность которых близка плотности ликвора или нормальной мозговой ткани [17]. Следует также помнить, что доза рентгеновского облучения является тем фактором, который ограничивает возможность многократного обследования и длительного динамического наблюдения [28]. Накопленный в настоящее время опыт дает основания утверждать, что ни РКТ, ни ангиография, ни пневмоцистернография не позволяют в полной мере решить проблему получения информации об истинной величине, направлении преимущественного роста аденомы гипофиза и о ее взаимоотношении с соседними нейроваскулярными структурами с минимальным риском для больного [3, 13, 19, 50].

Одним из наиболее перспективных в решении проблемы визуализации селектной области представляется новый неинвазивный метод интраскопической диагностики, основанный на явлении ядерно-магнитного резонанса — МР-томография (МРТ). Этот метод позволяет проводить исследование без применения ионизирующей радиации, йодистых или каких-либо других контрастных веществ, многократно, в динамике, в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях, а при необходимости — в косых проекциях. Физико-тех-

нические аспекты МРТ описаны многими отечественными и зарубежными авторами. Мы считаем необходимым остановиться лишь на некоторых принципиальных положениях.

МРТ — это техника получения послойных изображений макроскопического объекта, основанная на возможности измерения резонансных и релаксационных процессов в протонах водорода, находящихся в статическом магнитном поле, в ответ на применение радиочастотного импульса. Использование ядер водорода обусловлено тем, что они обладают наибольшим магнитным моментом среди всех атомных ядер и содержатся в большом количестве в тканях и органах человека, преимущественно в тканевой жидкости и жировой ткани, и для их визуализации достаточно создать магнитное поле относительно невысокой напряженности. Говоря о ядрах водорода, следует подчеркнуть, что имеются в виду только те из них, которые на молекулярном уровне относительно подвижны (молекулы жира, молекулы воды); это не относится к ядрам, фиксированным в очень больших молекулах или плотных структурах, таких, как кость [2].

В МРТ в основном используют следующие характеристики исследуемого объекта: 1) протонную плотность — показатель, отражающий содержание протонов в ткани; 2) значение времени релаксации — характеристики, отражающие продолжительность возврата протонов из состояния возбуждения в положение равновесия: T1 — время продольной, спин-решетчатой магнитной релаксации — отражает взаимодействие резонировавших ядер с другими, окружающими их ядрами и молекулами; T2 — время поперечной, спин-спиновой релаксации — зависит от взаимодействия магнитных моментов внутри ядра. Эти параметры являются постоянными величинами для ядер какого-либо вещества при заданной температуре и параметрах стабильного и переменного магнитного поля [2, 4].

В МРТ для получения информации об исследуемом объекте используется ряд радиочастотных импульсных последовательностей: спин-эхо, насыщение — восстановление, инверсия — восстановление [21, 29]. Наибольшее распространение получила методика спин-эхо, что обусловлено ее удобством, высоким качеством изображений, возможностью применения многослойного метода получения томограмм с серией эхо-изображений с различными значениями TE — времени эхо-сигнала. Это позволяет проводить вычисления параметров магнитной релаксации. Следует отметить, что особенностью МРТ является возможность изменения характера получаемой информации путем варьирования параметрами импульсных последовательностей TE, TR, что в свою очередь позволяет получить протонные, T1- и T2-взвешенные изображения [4]. Накоплен большой материал и разработаны специальные таблицы значений релаксационных параметров органов и тканей в норме и при ряде патологических состояний, что позволяет проводить в отдельных случаях дифференциальную диагностику [60].

Область применения МРТ в медицине чрезвычайно широка, так как в организме человека практически невозможно выделить органы или ткани, о структуре которых нельзя было бы получить достаточно четкие представления с помощью МРТ. В настоящее время метод уже нашел широкое применение в неврологии, онкологии, кардиологии, педиатрии. Уже на первом этапе МРТ использовалась для получения изображений головного мозга, и на данный момент наибольшее число публикаций по применению МРТ в клинической практике касается ЦНС, прежде всего головного мозга.

Первая томограмма головного мозга была получена в 1980 г. Самая ранняя публикация результатов диагностического МР-исследования селектной области принадлежит R. Zimmerman и соавт. [68]. Приблизительно с этого времени началось широкое использование МРТ в клинической практике как метода выбора при диагностике различных гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Ранние сообщения указывали на низкую чувствительность метода в первичной диагностике аденом гипофиза [52, 57, 62]. Качество изображения ограничивалось большой толщиной срезов (5 мм и более), низкой напряженностью магнитного поля, неоптимальным соотношением сигнал — шум и большой продолжительностью времени исследования [16]. Все это определило главные направления технического совершенствования МР-аппаратуры. Технологический процесс и клинический опыт применения МР-систем привели к созданию сверхпроводящих МР-томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и выше. Стабильность и однородность магнитного поля были улучшены применением сверхпроводящих кинообразных катушек. Это улучшение параметров обеспечило более высокое соотношение сигнал — шум, что в свою очередь повысило качество изображения при более коротком времени сбо-

ра информации. Пропускная способность увеличена за счет применения быстродействующих компьютеров, скоростного программного обеспечения и новых методик сбора данных. МР-томографы последних модификаций позволяют делать срезы толщиной 0,5—1 мм [12]. Однако в литературе к настоящему времени еще отсутствуют результаты исследований, выполненных на подобных высокоразрешающих томографах, поэтому данный обзор включает анализ работ, сделанных на серийных МР-системах с напряженностью магнитного поля 0,3—1,5 Тл и толщиной срезов 2,5—5 мм.

Большинство исследователей относят к неоспоримым преимуществам метода возможность визуализации гипофиза и окружающих его структур в 3 проекциях и более. Чаще используют фронтальную (80%), сагитальную (60%) и аксиальную (10%) проекции [58]. В некоторых случаях используются и косые проекции [28]. Большинство исследователей придерживаются стандартной методики исследования, заключающейся в получении серии сагитальных и фронтальных томограмм, окрашенных по Т1 [7, 16, 30].

Для выявления патологических процессов sellарной области наилучшие результаты дают Т1-взвешенные изображения в режиме спин-эхо с TR 300—700 мс и TE 17—40 мс [27, 28, 34, 51, 66]. При МРТ нейрогипофиз дает сигнал, значительно более интенсивный, чем сигнал аденогипофиза. Нормальная ткань аденогипофиза и серое вещество головного мозга дают практически идентичные по интенсивности сигналы, что позволяет использовать сигнал от серого вещества для сравнительной диагностики патологических изменений в гипофизе [30, 55].

Нормальный гипофиз на МР-изображении имеет очертания эллипса, размеры которого колеблются у женщин от 3 до 8 мм, при беременности — до 10 мм; у мужчин — до 7 мм [16, 35]. Размеры гипофиза уменьшаются с возрастом от 5,2—5,5 мм у 20—30-летних до 4,6—4,8 мм у 40—50-летних и 2,6 мм у 60-летних женщин [61]. Верхняя граница гипофиза, как правило, хорошо различима, обычно она плоская, но у 21% женщин детородного возраста бывает слегка выпуклой кверху, что в ряде случаев может имитировать объемный процесс в гипофизе [41]. Воронка гипоталамуса хорошо визуализируется на фронтальных томограммах в виде небольшого вертикального сигнала. Костные структуры черепа характеризуются сигналом повышенной интенсивности (из-за наличия костного мозга), кортикальный слой кости практически не дает МР-сигнала. Просвет сонных артерий, а также различные отделы ликворопроводящей системы характеризуются гипоинтенсивным сигналом [16].

Главными диагностическими критериями опухоли гипофиза являются его размеры, характер контуров, положение гипофиза по отношению к окружающим его структурам (кавернозному синусу, сонным артериям, хиазме, воронке гипоталамуса и дну III желудочка), их смещение и очаговая неоднородность МР-сигнала от аденогипофиза [16, 35].

МР-диагностика макроаденом на основании перечисленных выше признаков не вызывает затруднений. Результаты первичной диагностики при этом эквивалентны результатам высокоразрешающей РКТ или превосходят их [18, 30, 36, 46, 58]. Как сообщают K. Sartog и соавт. [58], исходя из опыта проведения 2000 исследований sellарной области с целью выявления объемного поражения гипофиза, данные МРТ были сходны с результатами РКТ в 54% случаев, давали лучшие результаты в 41% случаев и худшие в 5%. Для первичного обнаружения макроаденом, как правило, используют Т1-взвешенные изображения. Для получения более тонких представлений о структуре опухоли (наличии кровоизлияний, некроза, кистозной дегенерации) и ее анатомических взаимоотношениях с соседними нейроваскулярными и костными структурами используют методику Т2-взвешенных изображений в режиме спин-эхо с TR 21—3 с, TE 35—120 мс [28, 55]. Хорошо выявляются экстраселлярный рост, кистозные участки опухоли (гипоинтенсивные зоны), некроз (Т2 гиперинтенсивные участки), кровоизлияния в опухоль (Т2 гиперинтенсивнее, чем аденома), четко определяется взаимоотношение опухоли с окружающими ее тканями [16, 18, 28, 34, 35, 46]. В то же время в некоторых случаях представляется затруднительным отграничение опухоли от сдавленной здоровой ткани гипофиза [55].

подавляющее большинство исследователей отдают предпочтение использованию МРТ при динамическом наблюдении за результатами консервативной терапии и оперативного лечения аденом гипофиза [28, 30, 46, 51, 58, 66]. Для выбора способа оперативного вмешательства крайне необходимо иметь представления о направлении преимущественного

роста аденом. В связи с этим различают: 1) супраселлярные аденомы; 2) инфраселлярные; 3) параселлярные: а) со смещением кавернозного синуса, б) субкавернозные, в) супракавернозные и супракиноидные [28].

По данным G. Scotti и соавт. [59], определение с помощью МРТ степени инвазии опухолей гипофиза в кавернозный синус может вызвать затруднения из-за невозможности визуализировать слишком тонкую медиальную стенку кавернозного синуса. Более специфичным признаком инвазии в таких случаях является одностороннее изменение кавернозной части сонной артерии. Наибольшую инвазивность проявляют пролактинсекретирующие и АКТГ-секретирующие аденомы; соматотропиномы к инвазивному росту склонны в меньшей степени. При супраселлярном росте опухоли истонченная диафрагма седла формирует так называемую капсулу аденомы, визуализирующуюся при МРТ в виде более или менее ясно различимой гипоинтенсивной границы. Если эта граница не определяется, следует предполагать прорастание аденомы в головной мозг [28].

Имеются сведения о наличии коррелятивной связи между степенью гиперпролактинемии и размерами аденом. При микропролактиномах диаметром менее 3 мм уровень пролактина был не выше 83,3 нг/л, при микропролактиномах диаметром от 3 до 10 мм он составлял до 333,3 нг/л, в то же время при макропролактиномах уровень пролактина колебался от 16,7 до 6000 нг/л и был менее 333,3 нг/л только при наличии кровоизлияния в ткань аденомы [30].

Имеющиеся в литературе данные о МР-диагностике макроаденом противоречивы. Ранние сообщения свидетельствуют о невысокой эффективности МРТ при первичном обнаружении макроаденом. Более поздние работы, выполненные на томографах последних модификаций, опровергают это положение. M. Kulkarni и соавт. [40] сообщают о 83% чувствительности метода МРТ при обнаружении макроаденом гипофиза с использованием томографа напряженностью 1,5 Тл. Авторы сопоставляют этот показатель с 42% чувствительностью РКТ. По результатам исследований, проведенных R. Fahlbush и соавт. [28], чувствительность МРТ только по прямым признакам составляет 73,3%, РКТ — 66,6%, а по прямым и косвенным признакам МРТ — 83,3%, РКТ — 76,6%. Косвенными МРТ-признаками при этом считаются выпуклость верхней границы гипофиза, смещение ножки гипофиза, асимметрия дна турецкого седла. Достаточно хорошо визуализируются макроаденомы гипофиза диаметром 4—10 мм. Опухоли до 4 мм обычно трудно визуализировать, хотя некоторые исследователи отмечают возможность распознавания макроаденом диаметром 3 мм или по крайней мере определения стороны поражения [28, 34]. На Т1-взвешенных томограммах макроаденомы выглядят как зоны пониженной интенсивности сигнала (участки с удлинением временем релаксации), локализующиеся чаще в латеральных отделах гипофиза [28, 35, 46].

Обращает на себя внимание сообщение о том, что МРТ в некоторых случаях «склонна преувеличивать» истинную (хирургически определяемую) величину макроаденом. Авторы этих сообщений объясняют, что подобная интерпретация может быть обусловлена отсутствием четких краев опухоли, перитуморозным отеком или наличием гипоинтенсивной рубцовой ткани вокруг макроаденом после ранее проведенного оперативного вмешательства [51].

Особую проблему представляет визуализация микрокортикотропином гипофиза. Этот вопрос является принципиальным, так как в нейрохирургической практике прогноз оперативного лечения прямо зависит от наличия или отсутствия аденомы. Так, например, если аденома обнаруживается во время операции трансфеноидальным доступом, то риск развития гипопитуитаризма довольно низок. Если аденому не находят и больному производят частичную резекцию гипофиза, ремиссия гиперкортицизма менее вероятна и риск развития гипопитуитаризма составляет около 50% [33]. Другие авторы также указывают на эффективность селективной гипофизэктомии у больных с диффузной АКТГ-гиперплазией гипофиза. Сделан вывод, что хирургическое лечение в случае необнаружения макроаденомы не может быть методом выбора [20].

В настоящее время альтернативным хирургическому лечению отдельных типов аденом гипофиза, в том числе микрокортикотропином, является облучение гипофиза протонными пучками. Уникальные свойства узких пучков протонов обеспечили надежное применение их в лечении заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы. Использование медицинского протонного пучка с его локальным воздействием и возможностью подведения высокой поглощенной дозы избирательно — только на патологический очаг, расположенный в аденогипофизе, требует четкого представления о структуре

гипофиза, характере изменений с определением точной локализации. Трудно переоценить роль МРТ гипофиза в решении этих задач.

Отмечается, что аденомы гипофиза существуют у 60—96 % пациентов с болезнью Иценко — Кушинга [14, 54]. Около 73—88 % АКГГ-секретирующих аденом являются микроаденомами [14, 42], причем большая часть из них имеет размеры до 5 мм, вследствие чего считается трудным диагностировать эти опухоли традиционными методами [28, 51].

По сообщениям S. Margovitz и соавт. [42], чувствительность высокоразрешающей «усиленной» аксиальной РКТ для кортикотропином составляет 63 %, специфичность — 62,5 %, тогда как только для микрокортicotропином чувствительность равна 58 %. По данным А. Дьюег и соавт. [26], проводивших МРТ на томографе с напряженностью магнитного поля 0,5 Тл и толщиной среза 5 мм, а также РКТ-исследования с «усилением» и толщиной среза 3 мм у 12 больных с доказанной болезнью Иценко — Кушинга, Т1-окрашенные томограммы выявили 8 (67 %) микроаденом до усиления и 10 (83 %) после введения гадолиниума. РКТ с контрастированием выявила только 4 (33 %) микроаденомы. Эти результаты аналогичны данным S. Saris и соавт. [57], свидетельствующим о низкой (30 %) чувствительности РКТ в диагностике АКГГ-секретирующих аденом гипофиза и о низкой (39 %) диагностической эффективности этого метода.

В работе W. Resk и соавт. [51], обследовавших 27 пациентов с болезнью Иценко — Кушинга с помощью МР-томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, чувствительность метода для кортикотропином составила 71 %, специфичность — 87 %. Наиболее информативными оказались аксиальные Т1-взвешенные томограммы, менее полезными — сагитальные проекции. Диагноз основывался на обнаружении участка гипоинтенсивного или изонинтенсивного сигнала в области аденогипофиза на Т1-взвешенных томограммах. Выбухание диафрагмы турецкого седла вверх, смещение ножки гипофиза, изменение дна турецкого седла были малоинформативными признаками при МР-диагностике микрокортicotропином.

Особый интерес представляет возможность динамического наблюдения за состоянием гипофиза в процессе патогенетического лечения. Известно, что бромкриптин, оказывая антимитотическое действие, способствует уменьшению интраселлярной массы. С этой точки зрения интересна зависимость между изменениями интенсивности сигнала на Т1- и Т2-взвешенных томограммах, консистенцией опухоли и регрессивными изменениями в ней [28]. По данным R. Nestor и соавт. [47], наблюдавших за 36 пациентами с макропролактиномами после кратковременного предоперационного лечения агонистами дофамина, у 32 больных отмечались разнообразные изменения интенсивности сигнала, свидетельствующие о регрессивных изменениях в опухоли. У 8 пациентов МР-сигнал оставался неизменным, несмотря на клинические и морфологические показатели, свидетельствующие об эффективности лечения. Авторы исследования считают МРТ оптимальным методом определения сроков проведения аденоэктомии.

Наиболее впечатляющими являются результаты применения МРТ при диагностике так называемого синдрома «пустого» турецкого седла. Используется программа «МР-миелография», позволяющая за 30 с селективно визуализировать замкнутые жидкостные пространства. На томограммах картина «пустого» турецкого седла представляется зоной пониженной интенсивности сигнала, имеющей четкое «свечение» при проведении «МР-миелографии»; гипофиз при этом деформирован, имеет форму серпа или полулунья, распластан по дну турецкого седла. Дополнительной подготовки пациента для проведения данного исследования не требуется. Таким образом, МРТ по праву можно считать методом выбора при диагностике «пустого» турецкого седла [6].

Описаны случаи формирования «пустого» турецкого седла после лучевой терапии, протонотерапии области гипофиза, длительного приема агонистов дофамина [6].

Особого внимания заслуживают возможности МРТ при первичной и дифференциальной диагностике гипофизарных кровоизлияний в ткань аденомы, которые более чем в 43—55 % случаев протекают бессимптомно. Случаи кровоизлияния в ткань опухоли гипофиза составляют 13—16,1 % при нелеченых аденомах и около 45 % при леченых бромкриптином [64, 67]. На Т1- и Т2-окрашенных МР-томограммах кровоизлияния выглядят как участки локальной гиперинтенсивности [49, 58, 67]. Кроме того, МРТ в отличие от РКТ позволяет дифференцировать гипофизарные гематомы в подострой (4 дня — 1 мес) и хронической (более 1 мес) ста-

диях от некроза с кистозной дегенерацией, которая на МРТ выглядит как гипоинтенсивный очаг на Т1-взвешенных или как слегка гиперинтенсивный на Т2-взвешенных томограммах [16, 49]. Участки некроза на Т2-окрашенных изображениях дают сигнал низкой интенсивности [16, 18, 28, 34, 35, 49]. Т2-окрашенные томограммы мало применимы для первичной диагностики внутриопухолевых кровоизлияний, но помогают в дифференциальной диагностике их от жирового перерождения. Жировая индукция турецкого седла после трансфеноидальной гипофизэктомии также дает сигнал повышенной интенсивности на Т1- и по протонной плотности окрашенных томограммах, сравнимый с сигналом от костного мозга костей черепа, однако на Т2-томограммах второго эхо-изображения интенсивность сигнала сильно падает в отличие от гиперинтенсивного сигнала гипофизарных геморрагий [67].

Уменьшение сигнала вследствие парамагнитных свойств гемосидерина часто отмечается при внутричерепных геморагиях, так как гемосидерин, метгемоглобин, дезоксигемоглобин дают, как правило, гипо- и изонинтенсивный сигнал на Т1-томограммах. Но этого практически не бывает при кровоизлияниях в аденомы гипофиза, поскольку нарушается проходимость гематоэнцефалического барьера и скопления гемосидерофагов не происходит [69].

МРТ, проведенная по стандартной методике без контрастирования, не всегда дает точную и исчерпывающую информацию для последующего хирургического вмешательства даже при использовании сверхпроводящих МР-томографов [25, 39, 51]. В таких случаях необходимо использование МРТ с применением парамагнитных контрастирующих веществ, способствующих увеличению контрастности между нормальной тканью гипофиза и аденоматозной. Такими контрастирующими препаратами на сегодняшний день стали соединения на основе гадолиния — «элемента редких земель», обладающего парамагнитными свойствами. Будучи собственно тяжелым металлом, токсичным для живых организмов, гадолиний, входя в комплексное соединение, становится безвредным и растворимым в воде и соответственно в плазме [56].

По сообщениям D. Kilgore и соавт. [37], обследовавших пациентов методом МРТ при напряженности магнитного поля 1,5 Тл до и в различные сроки после внутривенного введения 0,1 ммоль/кг гадолиниума, не было отмечено какого-либо существенного усиления интенсивности сигнала от цереброспинальной жидкости и белого вещества головного мозга. В то же время интенсивность сигнала от серого вещества возростала на 50 %. Кроме того, отмечалось значительное (на 60—80 %) увеличение интенсивности изображения sellарных и параселларных структур, включая гипофиз, воронку и сосуды головного мозга. После быстрого введения гадолиниума он с разной скоростью накапливается в нормальной ткани гипофиза и ткани аденомы, что позволяет обнаруживать микроаденомы гипофиза, которые не визуализируются с помощью других интраскопических методов [24, 26, 48].

По сообщениям Y. Sakamoto и соавт. [56], проводивших серию МРТ-исследований гипофиза через каждые 20—30 с с использованием Т1-окрашенных сагитальных и фронтальных проекций в режиме спин-эхо с TR 600 мс, TE 15 мс после быстрого введения 0,1 ммоль/кг гадопентетата димеглумина, микроаденомы наилучшим образом визуализировались в ранние сроки (60—90 с) после контрастирования и выглядели как участки меньшей интенсивности сигнала, чем окружающая их нормальная ткань гипофиза. На сагитальных срезах через 20 с после введения контрастного вещества интенсивность сигнала увеличивается сначала в задней доле гипофиза (нейрогипофиз), спустя 50 с — в воронке, затем контрастный материал распространяется от воронки к периферии передней доли гипофиза в течение 60—90 с после введения. На более поздних МР-томограммах нормальный гипофиз характеризуется однородностью. Спустя 3 мин интенсивность сигнала уменьшается на 50 %. Ослабление сигнала контрастного вещества отмечается сначала в задней доле, затем в передней.

Аденомы гипофиза дают усиление интенсивности сигнала в течение 20—200 с с максимальным эффектом контрастирования через 60—90 с, т. е. сигнал достигает максимальной степени интенсивности в аденоме гипофиза раньше, чем в нормальной ткани, что позволяет четко визуализировать опухоль и ее границы. При контрастировании аденомы гипофиза соединениями гадолиния не отмечено каких-либо различий ни в сроках контрастирования, ни в распределении препарата в зависимости от типа гормональной активности аденомы или ее размеров [56]. Вероятно, эти вопросы будут в дальнейшем изучаться.

При сравнении результатов высококорезающей РКТ и МРТ с контрастированием отмечается значительное улучшение качества диагностики при проведении МРТ с усилением. Положительный эффект применения соединений гадолиния для повышения контрастности изображения при диагностике микроаденом, особенно при отсутствии в них признаков дегенерации, у большинства исследователей не вызывает сомнения [25, 40, 66].

Таким образом, клиническая эндокринология обогатилась новым методом топической диагностики, позволяющим проводить обследование больных с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями на качественно более высоком уровне, что во многом определяет выбор оптимального способа лечения.

Показаниями к проведению МРТ sella-области являются: 1) подозрения на существование объемного поражения гипофиза; 2) необходимость уточнения анатомических взаимоотношений sellарных и параселлярных структур, особенно при решении вопроса об оперативном лечении; 3) динамическое наблюдение на фоне патогенетической терапии, подозрения на наличие некроза, кровоизлияния, кистозного перерождения гипофиза; 4) контроль сомнительных результатов диагностики методом РКТ (выявление артефактов, подозрение на наличие «пустого» турецкого седла, необычное положение хиазмы, воронки гипоталамуса) [16].

Подавляющее большинство исследователей относят к неоспоримым преимуществам МРТ перед другими методами возможность получения информационных данных не по одному, как при РКТ, а по нескольким параметрам (протонная плотность, показатель времени релаксации T1 и T2 и др.); возможность программирования информации (TE и TR); полную безопасность метода, отсутствие лучевой нагрузки на пациента, что позволяет проводить исследование многократно в динамике [22]. Непереносимость и побочные эффекты парамагнитных контрастных веществ, используемых при МРТ, наблюдаются гораздо реже, чем при применении рентгеноконтрастных веществ [28]. К положительным сторонам МРТ относят также отсутствие артефактов от костных структур, нередко наблюдающихся при РКТ. Однако это же обстоятельство не позволяет выявлять мелкие костные эрозии в начальных стадиях микроаденом [28, 31, 65]. Кроме того, следует отметить, что МРТ, как правило, не требует предварительной подготовки пациента и предоставляет большие возможности для идентификации и дифференциальной диагностики нейроваскулярных структур, что устраняет необходимость в ангиографическом исследовании при предоперационном обследовании больных [28, 31]. Большое преимущество метода состоит в возможности получать полипроекционные срезы без изменения положения тела пациента, что позволяет проводить исследование у тяжелобольных [4].

Однако широкое распространение метода МРТ ограничивается высокой стоимостью аппаратуры. Кроме того, для установки и использования МР-приборов требуются специальная планировка помещений, подготовленные высококвалифицированные инженеры и медицинские работники. Надеемся, эти проблемы в ближайшее время частично будут решены и МРТ займет надлежащее место в обследовании эндокринологического больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аш Р. Г., Сильверман Э. И. Галакторея. Гинекологические нарушения: Пер. с англ.— М., 1985.— С. 315—349.
2. Бальгер С. А., Лукьянченко А. Б. // Вестн. рентгенол.— 1986.— № 3.— С. 79—82.
3. Банин А. В. // Диагностика и хирургическое лечение заболеваний у детей.— М., 1978.— С. 22—27.
4. Беличенко О. И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения больных артериальной гипертензией: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1989.
5. Бухман А. И. Рентгенодиагностика в эндокринологии.— М., 1974.
6. Зенкова Т. С., Федина И. Д., Мельниченко Г. А. и др. // Пробл. эндокринолог.— 1992.— № 4.— С. 29—32.
7. Корниченко В. И., Туокин А. М., Фадеева Л. М. // Компьютерная томография и другие современные методы диагностики, возможности и перспективы.— М., 1989.— С. 51—56.
8. Марова Е. И., Бухман А. И., Кирпатовская Л. Е. и др. // Пробл. эндокринолог.— 1986.— № 6.— С. 66—71.
9. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1991.
10. Нгуэн Хью Чинь // Диагностика и хирургическое лечение опухолей и сосудистых заболеваний головного мозга.— М., 1983.— С. 49—50.
11. Самоткин Б. А., Хилько В. А. Опухоли гипофиза и хиазмально-селлярной области.— Л., 1985.
12. Прогрессивная технология, высококачественное медицинское и техническое оборудование, изготовленное компанией «Шимадзу».— Дюссельдорф, 1990.
13. Рушанов И. И. Компьютерная томография.— М., 1980.
14. Boggan J. E., Tyrrell J. B., Wilson C. B. // J. Neurosurg.— 1983.— Vol. 59.— P. 195—200.
15. Bonneville J. E., Dietmann J. L. Radiology of the sella turcica.— Berlin, 1981.
16. Carsin M., Gandon Y., Ramee A., Carsin-Nicol B. // Rev. franc. Endocr. clin.— 1987.— Vol. 28, N 6.— P. 491—497.
17. Chambers E. F., Turski P. A., LeMaster D., Newton T. H. // Radiology.— 1982.— Vol. 144.— P. 109—118.
18. Ciric I., Mikhael M. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 139.
19. Cook D. M. // Est. J. Med.— 1980.— Vol. 133.— P. 189—196.
20. Cook D. M., McCarthy J. E. // Arch. intern. Med.— 1988.— Vol. 148, N 11.— P. 2497—2500.
21. Crooks L. E. // J. E. E. Trans. nucl. Sci.— 1980.— Vol. 27.— P. 1239.
22. Crooks L. E., Arakawa M., Hoeringer J. // Radiology.— 1984.— Vol. 151.— P. 128—133.
23. Davis P. C., Hoffman J. C., Tindall G. T., Braun I. F. // AJNR.— 1984.— N 5.— P. 721—726.
24. Davis P. C., Hoffman J. C., Malko J. A. et al. // Ibid.— 1987.— N 8.— P. 817—823.
25. Davis P. C., Hoffman J. C., Spenser T. et al. // Amer. J. Roentgenol.— 1987.— Vol. 148.— P. 797—802.
26. Dwyer A. J., Frank J. A., Doppman J. L. et al. // Radiology.— 1987.— Vol. 163.— P. 421—426.
27. Egglin Th. K., Hahn P. F., Stark D. D. // Semin. Roentgenol.— 1988.— Bd 23, N 4.— S. 280—284.
28. Fahlbush R., Nistor R., Buchfelder M., Huk W. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 117—126.
29. Feinberg D. A., Mills C. N., Posin J. P. et al. // Radiology.— 1985.— Vol. 155.— P. 437—442.
30. Fink U., Bauer W. M., Hartmann N. et al. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 131—133.
31. Fink U., Fink B. K., Gechler R. // J. Endocr. invest.— 1991.— Vol. 14, N 1.— P. 16.
32. Fraser R. // Brit. med. J.— 1970.— Vol. 4.— P. 449—455.
33. Friedman R. B., Oldfield E. H. // J. Neurosurg.— 1989.— Vol. 71, N 4.— P. 520—527.
34. Gandon Y., Brassier G., Edan G. et al. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 135—138.
35. Guckel F., Semmler W., Gorich S., van Kaik G. // Radiologie.— 1989.— Bd 29, N 1.— S. 14—17.
36. Karnare M. G., Sartor K., Withrop J. D. et al. // Radiology.— 1986.— Vol. 161.— P. 72—82.
37. Kilgore D. P., Breger R. K., Daniels D. C. et al. // Ibid.— Vol. 160, N 3.— P. 757—761.
38. Kletzky O. A., Marrs R. P., Val Davajan L. // Amer. J. Obstet. Gynec.— 1983.— Vol. 147, N 5.— P. 528—531.
39. Kucharczyk W., Davis D. O., Kelly W. M. et al. // Radiology.— 1986.— Vol. 161.— P. 761—765.
40. Kulkarni M. V., Lee K. F., McArdle C. et al. // AJNR.— 1988.— N 9.— P. 5—11.
41. Lemort M., Baleriaux D., Lourian S. et al. // European Congress of Endocrinology, 1-st: Abstracts.— Copenhagen, 1987.— P. 199.
42. Marcovitz S., Wee R., Chan J., Hardy J. // Amer. J. Roentgenol.— 1987.— Vol. 149, N 4.— P. 803—806.
43. Marcovitz S., Wee R., Chan J., Hardy J. // AJNR.— 1988.— Vol. 25.— P. 13—17.
44. Marcovitz S., Wee R., Chan J., Hardy J. // Ibid.— P. 19—22.
45. Melmed Shlomo. // New Engl. J. Med.— 1990.— N 14.— P. 966—971.
46. Mikhael M. A., Ciric T. S. // J. Comput. Assist. Tomogr.— 1988.— Vol. 12, N 3.— P. 441—445.
47. Nestor R., Fahlbush R., Kovach K. et al. // J. Endocr. invest.— 1991.— Vol. 14, N 1.— P. 41.
48. Newton D. R., Dillon W. P., Norman D. et al. // AJNR.— 1989.— N 10.— P. 949—954.
49. Ostrov St. G., Qwacer R., Hoffman J. C. et al. // AJNR.— 1989.— Vol. 10, N 3.— P. 503—510.
50. Pavel D., Backer H., Laws E. // Radiology.— 1974.— Vol. 110.— P. 589—592.
51. Peck W. W., Dillon W. P., Newton T. H., Wilson Ch. B. // Amer. J. Roentgenol.— 1989.— Vol. 152.— P. 145—151.

52. *Pojunas K. W., Daniels D. L., Williams A. L. et al. // Ibid.— 1986.— Vol. 146.— P. 1235—1238.*
53. *Randall R. V., Laws E. R., Abboad C. F. et al. // Mayo Clin. Proc.— 1983.— Vol. 58.— P. 108—112.*
54. *Robert F., Pelletier G., Hardy J. // Arch. Path. Lab. Med.— 1978.— Vol. 102.— P. 448—455.*
55. *Roosen N., Keck E., Lins E. et al. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 127—134.*
56. *Sakamoto Y., Takahashi M., Kogori Y. et al. // Radiology.— 1991.— Vol. 178, N 2.— P. 441—445.*
57. *Saris S. C., Patronas N. J., Doppman J. L. et al. // Ibid.— 1987.— Vol. 162.— P. 775—777.*
58. *Sartor K., Karnare M. G., Wirthrop J. D. et al. // Neuroradiology.— 1987.— Vol. 29, N 1.— P. 19—29.*
59. *Scotti G., Chin Y. Y., Dillon W. D. et al. // Amer. J. Roentgenol.— 1988.— Vol. 151.— P. 799—806.*
60. *Symposium on Imaging Technology // Ibid.— 1984.— Vol. 142.— P. 184—187.*
61. *Tanabe S., Niwa J., Daibo M. et al. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 507.*
62. *Teasdale E., Teasdale G., Mohsen F., Mac Pherson P. // Clin. Radiol.— 1986.— Vol. 37.— P. 227—232.*
63. *Vance M. L., Thorner M. O. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer.— 1987.— Vol. 16, N 3.— P. 731—735.*
64. *Wakai S., Fukushima T., Teramoto A., Sano K. // J. Neurosurg.— 1981.— Vol. 55.— P. 187—193.*
65. *Webb S. M., Ruscalleda J., Calaf J. et al. // J. Endocr. invest.— 1991.— Vol. 14, N 1.— P. 41.*
66. *Wichmann W., Haller D., Schubiger O., Valavanis A. // Advances in Pituitary Adenoma Research.— Oxford, 1988.— P. 141—142.*
67. *Yousem D. M., Arrington J. A., Zinreich S. J. et al. // Radiology.— 1989.— Vol. 170, N 1.— P. 239—243.*
68. *Zimmerman R. A., Bilanink L. T., Goldberg H. J. et al. // Amer. J. Roentgenol.— 1983.— Vol. 141.— P. 1187.*
69. *Zimmerman R. D., Heier L. A., Show R. B. et al. // Ibid.— 1988.— Vol. 150.— P. 651—661.*

Поступила 15.12.92

◆ ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

УДК 616.43:92 Юдаев

НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ЮДАЕВ (1913—1993, к 80-летию со дня рождения)



14/XII 1993 г. исполняется 80 лет со дня рождения крупного ученого, организатора науки и общественного деятеля Николая Алексеевича Юдаева. С его именем связаны фундаментальные исследования в области биохимии гормонов и нейрогормональной регуляции, и он по праву считается одним из основоположников отечественной эндокринологии.

Николай Алексеевич родился в 1913 г. в селе Благодать Тульской области в семье крестьянина. В 1940 г. окончил биологический факультет МГУ и поступил в аспирантуру. Великая Отечественная война прервала его научную работу. В 1941 г. Николай Алексеевич был мобилизован в Военно-морской Тихоокеанский флот, где сначала служил в клинической лаборатории госпиталя Владивостока, а затем возглавлял лабораторию витаминов. В 1943 г. Н. А. Юдаев был приглашен на работу в Ленинградский научно-исследовательский медицинский институт, где в 1946 г. защитил кандидатскую диссертацию по биохимии витаминов.

В 1946 г. после демобилизации Николай Алексеевич перешел на кафедру биохимии Московского медицинского института, руководимую С. Е. Севериным. Здесь им выполнены уникальные исследования по изучению биологически активных дипептидов ансерина и карнозина, играющих важную

роль в биохимии нервной системы и скелетных мышц. Результаты этой работы, ставшие теперь классическими, составили содержание докторской диссертации Николая Алексеевича, которую он защитил в 1951 г.

В дальнейшем серьезная научно-исследовательская деятельность Н. А. Юдаева шла параллельно с активной организаторской работой. В 1951 г. он становится заместителем директора по научной работе Института биологической и медицинской химии АМН СССР. По его инициативе в 1952 г. в этом институте была создана первая в стране лаборатория нервной и гормональной регуляции биохимических процессов, где начались систематические исследования по биохимии стероидных гормонов. С этого времени интересы Николая Алексеевича неразрывно связаны с изучением гормонов.

В первую очередь в лаборатории были разработаны биохимические методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях и тканях, что дало возможность проводить фундаментальные исследования в области биохимии гормонов на современном уровне, а также значительно повысило уровень диагностики эндокринных заболеваний. В результате многолетних исследований в лаборатории под руководством Н. А. Юдаева были изучены пути биосинтеза кортикостероидов в надпочечниках животных разных видов и человека и создана принципиально новая его схема. Показано отсутствие единой для всего животного мира схемы образования кортикостероидов. Обнаружены альтернативные пути биосинтеза, слабо выраженные у одних видов животных и преобладающие у других. Установлено, что в условиях стресса или при патологии на первый план могут выдвигаться не используемые в норме пути биосинтеза кортикостероидов.

В 1965 г. Н. А. Юдаев возглавил Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР, созданный им на базе Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР и лаборатории нервной и гормональной регуляции биохимических процессов Института биологической и медицинской химии. В том же году Николай Алексеевич был избран действительным членом АМН СССР.

Под руководством ученого была реорганизована структура института, построен и оснащен новейшим оборудованием экспериментальный корпус, организованы новые специализированные клинические и экспериментальные лаборатории, подготовлены высококвалифицированные кадры и разработана комплексная программа исследований в области эндокринологии в соответствии с современными задачами науки.

Николай Алексеевич отчетливо понимал, что успешное

развитие клинической эндокринологии невозможно без фундаментальных исследований, глубокого понимания биохимических механизмов развития патологических процессов. Н. А. Юдаев стал инициатором изучения и активным разработчиком таких актуальных проблем экспериментальной и клинической эндокринологии, как фундаментальное исследование структуры и функции гипоталамо-гипофизарных пептидо-белковых гормонов, включая установление первичной структуры ряда гипофизарных гормонов, их структурно-функциональной организации; создание новых лекарственных препаратов и гормонально-активных веществ (соматотропин человека, рифатирион, соматипин и др.); химический синтез инсулина человека, получение его аналогов; разработка и внедрение в медицинскую промышленность оригинального стероидного анаболического препарата силаголина; фундаментальные исследования по химическому синтезу и механизму действия простагландинов, разработка оригинальных методов синтеза основных природных простагландинов и их аналогов; исследование ключевых механизмов взаимодействия стероидных гормонов с рецепторами и их роли в гормональной регуляции; комплексное клиничко-экспериментальное исследование путей биосинтеза кортикостероидов и молекулярных механизмов их регуляции в надпочечниках в норме и при различных эндокринных заболеваниях; изучение эпидемиологии сахарного диабета с целью выявления ранних и скрытых стадий заболевания в разных экономико-географических регионах страны; разработка новых современных методов лечения эндокринных заболеваний.

Проводившиеся в институте исследования внесли значительный вклад как в теоретическую эндокринологию, так и в практическую медицину.

В 1978 г. Н. А. Юдаев был избран академиком-секретарем отделения медико-биологических наук АМН СССР. Работая на этом посту, он старался способствовать развитию прогрессивных направлений в биологии и медицине. Ученый возглавил научный совет по эндокринологии и вел большую работу по планированию и координации научных исследований в этой области. Под его руководством была разработана общесоюзная отраслевая научная программа

«Изучение патогенеза, разработка методов диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний».

Николай Алексеевич вел активную научно-педагогическую работу. По его инициативе в медицинских вузах было введено преподавание эндокринологии как самостоятельной дисциплины. В течение ряда лет он читал курс лекций по эндокринологии на биологическом факультете МГУ. Н. А. Юдаев был много лет главным редактором журнала «Проблемы эндокринологии», являлся заместителем председателя Всесоюзного биохимического общества, ответственным редактором отдела «Эндокринология» БМЭ.

Деятельность Николая Алексеевича Юдаева известна далеко за пределами нашей страны. Он активно способствовал развитию международных научных связей и неоднократно представлял отечественную науку на международных конгрессах и симпозиумах в Англии, США, Венгрии, Швеции, Швейцарии, Италии, Индии. Его лекции по разным проблемам биохимической эндокринологии вызвали живой интерес в нашей стране и за рубежом.

Н. А. Юдаев был постоянным советником ВОЗ, членом Центрального комитета Международного общества эндокринологов, почетным членом эндокринологических и других медицинских обществ Венгрии, Болгарии, Кубы, Чехословакии, членом редколлегий ряда зарубежных журналов.

За громадную научную и организаторскую деятельность Николай Алексеевич Юдаев был удостоен правительственных наград.

Николай Алексеевич был высокоэрудированным человеком с неординарным научным мышлением. Его отличали огромное трудолюбие, принципиальность, гражданственность, абсолютная честность, доброжелательность. Он служил любимой науке самоотверженно и бескорыстно.

Благодаря интенсивным фундаментальным исследованиям, проводимым в институте под руководством Н. А. Юдаева, его активной научно-педагогической и организаторской работе статус эндокринологии в нашей стране поднялся до уровня важнейших медицинских наук, а институт возглавил эндокринологическую науку в нашей стране.

◆ НЕКРОЛОГ

УДК 816.43:92 Степанов

ПАМЯТИ ГРИГОРИЯ СЕМЕНОВИЧА СТЕПАНОВА

29 июня 1993 г. скоропостижно скончался один из самых ярких представителей Ленинградской (Санкт-Петербургской) школы эндокринологов проф. Григорий Семенович Степанов.

Григорий Семенович родился 12 января 1929 г. в г. Бендеры Молдавской ССР в семье рабочего. После окончания в 1954 г. лечебного факультета Кишиневского медицинского института начал работать хирургом Республиканской клинической больницы, но проявившийся уже в студенческие годы глубокий интерес к науке, экспериментально-исследовательской деятельности привел его в аспирантуру на кафедре биохимии Кишиневского медицинского института. В 1955 г. Г. С. Степанов для продолжения аспирантуры был прикомандирован в лабораторию биохимии нервной системы Института физиологии им. акад. И. П. Павлова АН СССР, в Ленинград, где выполнял исследования по биохимии симпатического отдела нервной системы под руководством члена-корр. АМН СССР проф. Г. Е. Владимирова, высоко ценившего его творческую энергию, инициативу, трудолюбие, целеустремленность, настойчивость, особую скрупулезность и ответственность в проведении сложных экспериментов.

С 1958 г. по 1974 г. Григорий Семенович работал младшим, а затем старшим научным сотрудником в эндокринологической лаборатории Института акушерства и гинекологии АМН СССР у акад. АМН СССР В. Г. Баранова, под руководством которого выполнил и защитил кандидатскую диссертацию «Гонадотропная функция гипофиза в физиологии и патологии климатерия» (1962), а в 1972 г. — докторскую диссертацию на тему «Уровень йодированных тиронинов и тирозинов сыворотки крови, транспортные формы



тироксина и гипофизарно-тиреоидные взаимоотношения при явном и скрытом гипотиреозе».

В течение последующих 10 лет (1974—1983) проф. Г. С. Степанов возглавлял Отдел эндокринологии Института генетики и разведения животных, а с 1983 г. и до последнего дня

жизни работал профессором кафедры в Ленинградском (Санкт-Петербургском) ветеринарном институте.

Ученик выдающихся отечественных ученых Г. Е. Владимирова и В. Г. Баранова Григорий Семенович умел и любил работать с молодыми учеными, умно и тонко направляя исследовательские интересы своих учеников. Под его руководством выполнено и успешно защищено более 20 кандидатских диссертаций, его идеи многие годы были плодотворной основой научной деятельности коллективов, которыми он руководил.

Профессиональный авторитет и превосходные личные качества Григория Семеновича — его обаяние, талант общения с коллегами, единомышленниками и научными оппонентами, искренний интерес и уважение к людям, интеллигентность — высоко ценили и почитали эндокринологи Санкт-Петербурга и других городов страны. С 1987 г. и до своей безвременной кончины он был бессменным председателем Ленинградского научного общества (ассоциации) эндокринологов, приняв эту эстафету от своего учителя акад. СССР В. Г. Баранова; многие годы был членом президиума Всесоюзного научного общества эндокринологов. Г. С. Степанов многократно представлял отечественную науку на международных конгрессах и конференциях.

Почти 35 лет жизни Григорий Семенович отдал эндокринологии, итоги его фундаментальных исследований и научно-

практических разработок опубликованы в 252 трудах, обобщены в 2 руководствах по клинической эндокринологии и руководстве по физиологии эндокринной системы, в монографии «Климактерий женщины». В них нашли отражение его незаурядная эрудиция, широкий научный и клинический кругозор, его ясный и глубокий взгляд на многие проблемы общей эндокринологии и эндокринологии репродукции.

С первых шагов в науке Григорий Семенович заявил о себе как прекрасный экспериментатор, уделявший исключительное внимание методическому обеспечению эндокринологических исследований, чему в большой степени способствовала его блестящая биохимическая подготовка. Он разработал или усовершенствовал большое количество биологических, химических и радиоиммунологических методов определения белковых, аминокислотных и стероидных гормонов в биологических жидкостях.

Наибольший научный вклад Г. С. Степанов внес в изучение проблем эндокринологии репродукции человека и различных видов животных.

Смерть проф. Г. С. Степанова — тяжелая утрата для отечественной науки и всех тех, кто знал его лично, был его другом, для всех его учеников и сотрудников. Память о талантливом, добром, трудолюбивом, скромном и светлом человеке, каким был Григорий Семенович, останется с нами навсегда.

Редактор Л. П. Поленова
Технический редактор Н. А. Шлак

Художественный редактор Н. И. Корюнова
Корректор Н. Ф. Василевская

Сдано в набор 16.09.93. Подписано в печать 14.10.93. Формат 60×88¹/₄. Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,00. Усл. кр. отт. 12,99.
Уч. изд. л. 7,84. Тираж 1990. Заказ 1116

Ордена Трудового Красного Знамени
Издательство «Медицина» Москва 101000, Петроверигский пер. 6/8
Набрано на ордена 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

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, корп. 11
Тел. (095) 302-91-95
Факс (095) 302-53-24



Глюренорм®

ГЛИКВИДОН

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