

© Коллектив авторов, 2007

И.Б. Журтова, И.Э. Волков, А.Г. Румянцев

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Российская детская клиническая больница, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

Многообразие клинических проявлений и недостаточная осведомленность врачей о гипогликемических состояниях часто приводят к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с органическим гиперинсулинизмом (ОГИ) длительно и безуспешно лечатся под самыми разными диагнозами. Ошибочные диагнозы ставятся у $\frac{3}{4}$ больных с гиперинсулинизмом (ГИ) (эпилепсия диагностируется в 34% случаев, опухоль головного мозга – в 15%, вегетососудистая дистония – в 11%, диэнцефальный синдром – в 9%, психозы, невращения – в 3%) [1]. Гипогликемия (ГГ) – это чисто лабораторный показатель, наличие которого должно побудить к тщательному поиску патологии, лежащей в его основе.

Содержание глюкозы в плазме крови на протяжении суток у практически здорового человека поддерживается в относительно широком диапазоне и его границы составляют от 2,8 ммоль/л (50 мг/100 мл) до 8,8 ммоль/л (160 мг/100 мл), что обусловлено циклическим характером различных физиологических функций, а также влиянием многочисленных внешних, психоэмоциональных и алиментарных факторов. Нормальные пределы концентрации глюкозы в крови, по данным многочисленных исследований, в том числе и данных экспертов ВОЗ, составляют 3,3–5,5 ммоль/л (60–100 мг/100 мл) при определении глюкозооксидазным методом. Однако абсолютного стандарта для нижней границы нормогликемии не существует, поэтому для характеристики ГГ предлагают различные значения содержания глюкозы в плазме. По данным 3-го международного симпозиума по ГГ, лабораторным признаком ГГ является снижение содержания глюкозы в плазме крови ниже 2,8 ммоль/л (50,4 мг/100 мл).

Одной из причин, вызывающей значительное снижение содержания сахара в крови, является ГИ – патологическое состояние организма, обусловленное абсолютным или относительным избытком инсулина (И). ОГИ является причиной панкреатических ГГ в детском возрасте в 20–25 %

случаев [2, 3]. Относительный ГИ не связан с патологией инсулярного аппарата поджелудочной железы (ПЖ) (вторичный, функциональный, симптоматический ГИ), а обусловлен повышением чувствительности организма к нормально выделяемому β -клетками панкреатических островков И или нарушением компенсаторных механизмов, участвующих в регуляции углеводного обмена и инактивации И.

Абсолютный ГИ – это состояние, связанное с патологией инсулярного аппарата (первичный ОГИ) и встречается в 1,5–4 случаях на 1 млн населения [4–6]. Наиболее частыми причинами ОГИ являются инсулинома – опухоль β -клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество И (у взрослых и детей старшего возраста), и незидиобластоз – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся тотальной трансформацией протокового эпителия ПЖ в β -клетки, продуцирующие И. У детей первого года жизни это наиболее частая причина ОГИ, лишь 30% ГИ у детей обусловлено инсулиномой, 70% – незидиобластозом [7]. В 75–85% случаев главной причиной инсулиномы является аденома островковой ткани ПЖ. Примерно в 10% случаев отмечают множественные аденомы (аденоматоз). В 5–6% случаев выявляют гиперплазию инсулярных клеток. Распространенность инсулиномы составляет 4 на 1 млн, с учетом случайных находок на аутопсии – 8 на 1 млн населения [8]. Следует отметить, что инсулинома и незидиобластоз схожи как патогенетически, так и клинически. Отличия между этими двумя нозологиями прослеживаются лишь на уровне гистологических исследований ткани опухоли ПЖ.

Патофизиологические основы клинических проявлений инсулиномы и незидиобластоза находят свое объяснение в гормональной активности, наблюдающейся при этих заболеваниях. Не подчиняясь физиологическим механизмам, регулирующим гомеостаз в отношении уровня глюкозы, данные заболевания приводят к развитию хрониче-

ческой ГГ. Недостаток глюкозы приводит к биохимическим нарушениям во всех органах и тканях организма, особенно мозга [9]. На функцию мозга расходуется примерно 20% всей глюкозы, поступающей в организм, особенно большие количества глюкозы необходимы для развития головного мозга на первом году жизни ребенка. В отличие от других органов и тканей организма, мозг не располагает запасами глюкозы и не использует в качестве энергетического источника свободные жирные кислоты. Поэтому при прекращении поступления в кору больших полушарий глюкозы на 5–7 мин в ее клетках происходят необратимые изменения: гибнут наиболее дифференцированные элементы коры. У новорожденных и грудных детей вовремя нераспознанная и нелеченная ГГ приводит к тяжелым повреждениям ЦНС, эпилептическим припадкам и умственной отсталости [10]. Периферический отдел нервной системы, более резистентный к недостатку глюкозы в крови, поражается позже и медленнее. Как правило, периферическая неврологическая симптоматика появляется после ряда тяжелых и продолжительных приступов ГГ и проявляется мышечной слабостью, часто сопровождающейся мышечными атрофиями и парестезиями [11]. В гипоталамусе при ГГ возбуждаются центры симпатической нервной системы, блуждающих нервов и образований, выделяющих освобождающие факторы адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ), возбуждаются также β -клетки инсулярного аппарата ПЖ. В результате усиливается секреция катехоламинов, АКТГ и глюкокортикостероидов, СТГ и глюкагона. Все органы и ткани при ГГ подвергаются, таким образом, влиянию не только пониженного притока глюкозы, но и увеличенного притока контринсулярных гормонов [2]. Результатом срыва контринсулярных факторов и адаптационных свойств ЦНС является развитие периода острой ГГ. Гиперинсулинемия и последующая ГГ приводят к активации глюконеогенеза, мобилизации гликогена печени, к частичному переключению головного мозга на использование вместо глюкозы липидов и продуктов их метаболизма [13]. На этом фоне существенно изменяется функция печени, почек и особенно эритроцитов, которые, как и кора головного мозга, питаются почти исключительно глюкозой. Нарушается и деятельность сердечно-сосудистой системы: отмечаются тахикардия, синусовая аритмия, экстрасистолия, атриовентрикулярные ритмы, мерцание предсердий и замедленная проводимость. Нарушения деятельности сердца объясняются уменьшением притока глюкозы, увеличенным притоком катехоламинов, возбуждением нервных волокон сердца. В мышце сердца при ГГ уменьшается количество гликогена, усиливается гликолиз, увеличивается потребление свободных жирных кислот и кетоновых тел. Описанные на-

рушения сердечной деятельности быстро исчезают после приема углеводов, устраняющих ГГ [12].

Таким образом, по патогенетическим механизмам формирования симптома ГГ можно разделить на 2 группы. 1-ю группу составляют невропсихические расстройства, являясь очень разнообразными, они дают основание для ошибочной постановки неврологических диагнозов. Такие симптомы, как оглушенность, сонливость, спутанность сознания, нарушения концентрации внимания, дизартрия, афазия, головная боль, изменения личности, судороги, потеря сознания, кома обусловлены углеводным голоданием головного мозга. Выраженность клинических проявлений заболевания в каждом отдельном случае свидетельствует об индивидуальной чувствительности нервных клеток организма к уровню глюкозы крови и о тяжести болезни. Кроме перечисленных симптомов, по данным ряда авторов [14], неврологическая симптоматика может включать недостаточность VII и XII пар черепно-мозговых нервов по центральному типу, асимметрию сухожильных и периостальных рефлексов, неравномерность или снижение брюшных рефлексов. Иногда наблюдаются патологические рефлекссы Бабинского, Россолимо, Маринеску–Радовича, выявляются симптомы пирамидной недостаточности без патологических рефлекссов, нарушения чувствительности, которые заключаются в появлении зон кожной гипералгезии. У части больных отмечаются стволовые нарушения в виде горизонтального нистагма и пареза взора вверх. Анализ неврологического статуса показывает, что левое полушарие головного мозга более чувствительно к гипогликемическим состояниям, чем и объясняется большая частота его поражений по сравнению с правым. Наблюдаемые у этих больных эпилептиформные припадки отличаются от истинных большей продолжительностью, хориоформными судорожными подергиваниями, гиперкинезами, обильной нейровегетативной симптоматикой. Отличие симптомов ГГ от настоящих неврологических состояний – положительный эффект от приема пищи, обилие симптомов, не укладывающихся в клинику [15].

2-я группа симптомов ГГ обусловлена усилением секреции катехоламинов и проявляется тремором, потливостью, бледностью, сердцебиением, нарушениями ритма сердца, болями в области сердца, раздражительностью, беспокойством, слабостью, чувством голода, тошнотой и рвотой.

Помимо многообразия клинических проявлений ГГ имеется ряд возрастных особенностей. Так, у новорожденных и грудных детей симптомы ГГ обычно выражены не так ярко, как у детей старшего возраста, и проявляются вялостью, сонливостью, небольшим снижением температуры тела, цианозом, апноэ, фасцикуляциями, судорогами, «закатыванием» глазных яблок, нистаг-

мом, беспокойством. При незидиобластозе наблюдаются большая масса тела (крупный плод), отечность, круглое лицо. Очень важно отличить ГГ новорожденных от других заболеваний, проявляющихся такими же симптомами (сепсис, асфиксия, кровоизлияния в желудочки мозга, врожденные пороки сердца, последствия родовой травмы). Для детей дошкольного и школьного возраста с ОГИ характерны утренняя неработоспособность, трудности утреннего пробуждения, нарушение концентрации внимания, выраженное чувство голода, тяга к сладкому, что приводит к повышению аппетита и ожирению. Чаще всего гипогликемические пароксизмы развиваются в ранние утренние часы, что связано с продолжительным ночным перерывом в приеме пищи, и чем моложе ребенок, тем больше выражена склонность к низкому сахару крови. Длительность приступов ГИ при ОГИ различна – от нескольких минут до многих часов. Приступы заболевания могут развиваться с периодичностью 1 раз в неделю или ежедневно, в ряде случаев они возникают реже и не имеют цикличности [16].

Впервые четко сформулированные критерии ГИ были описаны А.Е. Whipple (1938) и с тех пор обязательным для подтверждения этого диагноза является наличие триады Уиппла:

- возникновение приступов ГГ после длительного голодания или физической нагрузки;
- снижение содержания сахара в крови во время приступа ниже 1,7 ммоль/л у детей до 2 лет, ниже 2,4 ммоль/л – старше 2 лет;
- купирование гипогликемического приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом растворов глюкозы.

В процессе диагностического поиска используют следующие лабораторные тесты и фармакологические пробы: определение содержания глюкозы в крови натощак в течение не менее 3 дней подряд, а также уровня глюкозы после 8-часового голодания для детей до 3 лет и 18-часового – для детей старше 3 лет (глюкозооксидазным или глюкокиназным методом). Как показали исследования, у практически здоровых лиц почти никогда в условиях даже 48-часового голодания содержание глюкозы в плазме крови не снижается ниже 2,5 ммоль/л (40 мг/100 мл) и почти никогда не развиваются нейрогликопенические симптомы [17]. Чувствительность пробы с голоданием составляет около 100% [18–20]. Что касается содержания И в плазме крови, то при инсулиноме уровень иммунореактивного И (ИРИ) редко превышает 100 мкЕД/мл, а в некоторых случаях находится в пределах физиологических значений, что нередко является причиной диагностических ошибок. В связи с этим рекомендуется использовать вычисление индекса «инсулин/гликемия». В норме этот индекс не превышает 0,4, а при эндогенном ГИ – больше 0,4. Выявляются также повыше-

ние уровня С-пептида в плазме крови до 200 пмоль/л и выше, концентрации проинсулина до 5 пмоль/л и выше при определении указанных показателей с помощью иммунохемилюминиметрического метода [21]. Для определения ГГ применяются также ингибирующие и стимулирующие фармакодинамические пробы: с введением толбутамида (1 г внутривенно), лейцина (200 мг на 1 кг массы тела per os или внутривенно) и глюкагона (1 мг внутривенно). Все пробы проводят утром, натощак. Пробы с толбутамидом и лейцином противопоказаны при содержании сахара в крови натощак менее 2,3 ммоль/л. Необходимо иметь в виду, что в период проведения проб содержание глюкозы в плазме крови следует определять биохимическими методами, а не глюкометром, так как последний дает неточный результат после снижения уровня глюкозы ниже 3,33 ммоль/л (60 мг/100 мл).

Диагностическое значение имеет также определение концентрации β -гидроксимасляной кислоты в конце пробы с голоданием. Уровень β -гидроксимасляной кислоты в крови у больных с инсулиноопосредованными ГГ в конце пробы с голоданием составляет менее 2,7 ммоль/л, тогда как у больных с ГГ, развитие которой не связано с повышением уровня И в крови, ее содержание всегда значительно выше [21]. Такое различие в концентрации β -гидроксимасляной кислоты в плазме крови объясняется антикетогенным влиянием И. Определение концентрации β -гидроксимасляной кислоты в плазме крови может быть заменено определением кетонурии. Через 12 ч голодания и более у больных с инсулиновой кетонурией будет отсутствовать, а у практически здоровых лиц будет зафиксирована кетонурия различной степени выраженности, что свидетельствует об угнетении секреции И в пределах нормы.

В дополнение к пробе с голоданием для диагностики инсулиномы предложена проба на угнетение секреции С-пептида [22]. У больных с инсулиновой снижением секреции С-пептида в ответ на инфузию И незначительно или вовсе отсутствует по сравнению с тем, что имеет место у практически здорового человека. Пробу с угнетением С-пептида можно проводить в поликлинических условиях и время, необходимое для ее проведения, составляет примерно 2 ч.

Несмотря на широкий арсенал лабораторных методов исследования, их эффективность в диагностике ОГИ на дооперационном этапе составляет 72–90% [23, 24].

В целях топической диагностики гормонально-активных образований ПЖ используются в основном три метода: ангиографический, катетеризация портальной системы и компьютерная томография ПЖ [25]. К главным диагностическим ангиографическим признакам инсулиномой относится гипертаскуляризация этих новообразований и их метастазов. Выявляемость инсулиномой с

помощью ангиографии достигает 60–90% [26]. Наибольшие трудности возникают при маленьких размерах опухоли, диаметром до 1 см, и при их локализации в головке ПЖ. Сложности локализации инсулином и их небольшие размеры создают трудности их выявления и с помощью компьютерной томографии. Подобные опухоли, располагаясь в толще ПЖ, не изменяют ее конфигурации, а по коэффициенту поглощения рентгеновских лучей не отличаются от нормальной ткани железы, что делает их негативными. Надежность метода составляет 50–60% [26]. При отрицательных результатах ангиографии и компьютерной томографии используют технически сложный метод катетеризации портальной системы с целью определения ИРИ в венах различных отделов ПЖ. Максимальный уровень С-пептида в одном из отделов ПЖ может свидетельствовать о локализации в нем инсулиномы. Чувствительность данного метода в диагностике инсулином составляет 85–90% [24]. Для диагностики изменений ПЖ, характерных для ОГИ, используют также эхографию. Однако применение этого метода ограничено, так как у детей с избыточной массой тела жировая клетчатка является большим препятствием для ультразвуковой волны. Особого внимания заслуживает применение эндоскопического ультразвукового исследования, чувствительность которого достигает 96% [27]. Перечисленные методы исследования не информативны для установления диагноза незидиобластоз. Последний можно установить только морфологически.

Рецидивирующие гипогликемические состояния, а также комы, приводящие к необратимым изменениям в коре головного мозга, диктуют необходимость оптимизации топической диагностики патологического процесса, так как диагностика с применением вышеперечисленных современных методов исследований часто затруднительна. Точная дооперационная топическая диагностика гормонально-активных образований ПЖ снижает число необнаруженных интраоперационными методами опухолей, позволяет выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства и снизить процент проведения слепых резекций ПЖ, позволяет визуализировать отдаленные метастазы при злокачественном процессе, улучшая ближайшие и отдаленные результаты лечения данной категории больных [28].

Одним из основных методов лечения и профилактики острых гипогликемических пароксизмов при многочисленных этиопатогенетических формах ГГ является диета. Консервативная терапия ГГ на фоне ОГИ включает купирование и профилактику гипогликемических состояний и воздействие на опухолевый процесс путем применения различных гипергликемизирующих средств. Традиционные гипергликемизирующие средства (адреналин, норадреналин, глюкагон, глюкокорти-

коиды) не находят широкого применения на практике из-за кратковременного эффекта, парентерального применения и ряда побочных явлений. Некоторые авторы отмечают положительное влияние на гликемию дифенилгидантоина (дифенина) в дозе 5–20 мг/кг, а также диазоксид (гиперстат, прогликем) – недиуретического бензотиазид, гипергликемизирующий эффект которого основан на торможении секреции И из опухолевых клеток. Рекомендуемая доза для детей – 10–12 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Препарат, благодаря выраженному гипергликемизирующему действию, способен годами поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови. Следует учитывать, что диазоксид обладает свойством удерживать воду в организме путем снижения экскреции натрия и приводит к развитию отека синдрома. Поэтому его прием необходимо сочетать с мочегонными средствами. Препарат диазоксид (гиперстат, прогликем) не зарегистрирован среди лекарственных средств России, поэтому его применение ограничено.

При тяжелых клинических проявлениях, трудно поддающейся коррекции ГГ показано оперативное лечение. Одни хирурги рекомендуют иссекать измененный участок ПЖ, если он есть, другие – выполнять субтотальную резекцию ПЖ, которая предусматривает как уменьшение количества гиперплазированных островков, так и надежду на то, что в удаленном препарате окажется опухоль, которую не удалось обнаружить при интраоперационной ревизии [29–31]. Так, при незидиобластозе производится уменьшение массы ткани ПЖ путем ее резекции на 80–95%, с возможным дальнейшим переходом в сахарный диабет. Он возникает у 5–8% пациентов, а после повторных операций – в 33% случаев [31–33]. Ведущим диабетогенным фактором при этом является «дегенерация» оставшихся инсулиноцитов вследствие послеоперационного панкреатита [34]. Внедрение в клиническую практику методик по трансплантации островковых клеток ПЖ больным сахарным диабетом позволит улучшить качество жизни больных, оперированных по поводу ОГИ, у которых возникло это заболевание [35]. Инсулиному головки и тела ПЖ удаляют энуклеацией, а локализованную в хвосте – дистальной панкреатэктомией с сохранением селезенки.

Однако, в ходе оперативного вмешательства на ПЖ могут возникать значительные трудности, что связано с анатомическими особенностями, непосредственным соседством с жизненно важными органами и обширными нервными сплетениями, ее повышенной чувствительностью к операционной травме, переваривающими свойствами сока, связью с рефлексогенными зонами. Частота осложнений после вмешательств по поводу ОГИ составляет 43–70% [36]. Среди них значительное место занимают послеоперационные панкреатиты и

панкреатические свищи [37]. Чаще они возникают после краевой резекции ПЖ (80%). После энуклеации инсулиномы и дистальной резекции ПЖ этот показатель составляет 30,8% и 33,3% соответственно [38]. По данным разных авторов, послеоперационная летальность колеблется от 2 до 18% [39, 40]. Ее причинами могут стать как специфические (кровотечение из ПЖ и панкреонекроз), так и неспецифические (сепсис, полиорганная недостаточность и др.). Частота отдаленных рецидивов ГГ составляет после удаления доброкачественной инсулиномы 5,1–5,3%, злокачественной – 37,5%, при незидиобластозе – 60%, островково-клеточной гиперплазии – 35% [41]. Возврат клинической картины ОГИ обусловлен, как правило, патологическими изменениями во внеопухолевой ткани ПЖ, что при морфологическом исследовании характеризуется как незидиобластоз и микроаденоматоз островков [37, 42]. Повторные операции оказываются эффективными у 80% больных [43]. Таким образом, у подавляющего большинства больных с доброкачественными формами ОГИ хирургическое лечение дает хорошие результаты или значительно улучшает качество жизни. Даже при злокачественных инсули-

номах можно говорить о достаточно высокой эффективности комбинированного лечения.

Сравнение данных электроэнцефалографических исследований, проведенных до и после оперативного лечения, показало, что у части больных с большей длительностью заболевания и часто повторяющимися приступами ГГ оставались необратимые органические изменения в головном мозге. При ранней диагностике и своевременном лечении изменения со стороны ЦНС могут значительно регрессировать, вплоть до полного исчезновения [14].

Наряду с достигнутыми успехами сохраняется целый ряд нерешенных вопросов, касающихся раннего выявления больных с ОГИ, улучшения до- и послеоперационной диагностики, профилактики осложнений и негативных последствий оперативных вмешательств на ПЖ. Снижение частоты гипогликемической комы и ее осложнений может быть достигнуто только своевременным выявлением всех больных, склонных к гипогликемическим состояниям. Необходимы и дополнительные организационные мероприятия, в частности обязательное определение уровня глюкозы в плазме крови у всех стационарных больных, а также у больных, посещающих поликлинику в связи с различными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaczirek K., Niederle B. // World J. Surg. – 2004. – №12. – P. 1227–1230.
2. Voit J.L., Auzeire J., Colle M. et al. // Rev. pediatr. – 1980. – Vol. 16, №3. – P. 133–137.
3. Falzmer S., Ljunberg D. // Acta Endocrinol. – 1979. – Vol. 91. – Suppl. №227. – P. 24.
4. Згравский С. // Эндокринная хирургия. – София, 1977. – С. 409–437.
5. Неймарк М.И., Калинин А.П. Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии. – Барнаул, 1995. – С. 174.
6. Boden G. // Gastroenterol. Clin. N. Amer. – 1989. – Vol. 18. – P. 831–845.
7. Кузин Н.М., Егоров А.В., Казанцева И.А. и др. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Руководство для врачей. – М., 2001.
8. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – С. 502–554.
9. Лукьянчиков В.С. // Сов. мед. журнал. – 1980. – №7. – С. 55–58.
10. Sperling M.A. // Nelson Textbook of Pediatrics. Ed. R. Behrman. – 14th ed. – Philadelphia: Saunders, 1992. – P. 409.
11. Шувакина Н.А., Загородняя И.Л. Синдром полинейропатии при инсулиноме. Соматоневрологические синдромы. – М., 1986. – С. 45–47.
12. Генес С.Г. Последствия частых гипогликемий. – Вып. №3. – Киев, 1973. – С. 35–38.
13. Скоромец А.А., Улицкий Л.А., Чухловина М.Л. // Ж. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. – 1986. – Т. 86. – Вып. 6. – С. 937–942.
14. Манушарова Р.А. // Леч. врач. – 2004. – №10. – С. 76–79.
15. Рудакова И.Г. Неврологические проявления органического гиперинсулинизма: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – С. 12–22.
16. Привалов В.А., Яйцев С.В., Еремин Р.В. // Хирургия и диабет. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы. – Саратов, 1993. – С. 120–122.
17. Marks V. // Clin. Endocrinol. – 1992. – Vol. 37. – P. 309–315.
18. Halder P.J., Haleezunnisa P., Pai R., Samsi A.B. // J. Postgrad. Med. – 1992. – Vol. 38, №4. – P. 202–204.
19. Katz L.B., Aufses A.H.Jr., Rayfield E., Mitty H. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1986. – Vol. 163, №6. – P. 509–512.
20. Kuroda A., Morioka Y., Kasahara K., Tenmoku S. // Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi. – 1984. – Vol. 85, №9. – P. 1035–1038.
21. Service F.J. // Med. Clin. North. Amer. – 1995. – Vol. 79, №1. – P. 1–8.
22. Service F.J., Natt N., Thompson G.B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – P. 1582–1589.
23. Defreyhe L., Moser C., Scheidt T. et al. // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1992. – Bd. 117, №48. – P. 1829–1837.
24. Doppman J.L., Miller D.L., Chang R. et al. // World J. Surg. – 1993. – Vol. 17, №4. – P. 439–443.
25. Егоров А.В., Кузин Н.М. // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, №4. – С. 206–212.
26. Потемкин В.В. // Рос. мед. журнал. – 2000. – №2. – С. 50–53.

27. Pitre J., Soubrane O., Douset B. et al. // Ann. Chir. – 1998. – Vol. 52, №4. – P. 369–373.
28. Bottger T., Weber W., Beyer I., Junginger Th. // Med. Klin. – 1989. – Bd. 84. – P. 415–420.
29. Егоров А.В., Кузин Н.М., Кондрашин С.А. и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Казань, 1999. – С. 138–141.
30. Касумьян С.А., Шитов А.Н., Левина Л.В. // Хирургия эндокринных органов. – Горький, 1989. – С. 66–69.
31. Селиверстов О.В., Привалов В.А., Ерцмин Р.В., Сергийко С.В. // Хирургия эндокринных желез. – СПб., 1995. – С. 152–154.
32. Chang H.Y., Huang H.S., Lin J.D. // Chang Gung Med. J. – 1994. – Vol. 17, №1. – P. 28–38.
33. Edis A.J., McIlrath D.C., van Heerden J.A. et al. // Curr. Prob. Surg. – 1976. – №13. – P. 1.
34. Рудакова И.Г. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 1997. – С. 156–157.
35. Поташов Л.В., Романчишин А.Ф., Галибин О.В. и др. // Хирургия и диабет. Гормонально-активные опухоли поджелудочной железы. – Саратов, 1993. – С. 149.
36. Кукарина И.Н. // Хирургия эндокринных органов. – Горький, 1989. – С. 62–65.
37. Хижа В.В. Особенности клинической картины, диагностики и лечения органического гиперинсулинизма: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – С. 10–26.
38. Серпуховитин С.Ю., Базарова Э.Н., Богданов В.И. и др. // Современные аспекты эндокринологии. Трудности, ошибки и осложнения в эндокринной хирургии. – Самара, 1994. – С. 317–321.
39. Калинин А.П., Казанцева И.А., Полякова Г.А. и др. // Современные аспекты эндокринологии. Трудности, ошибки и осложнения в эндокринной хирургии. – Самара, 1994. – С. 300–304.
40. Кузин Н.М., Егоров А.В., Серпуховитин С.Ю. и др. // Актуальные проблемы эндокринологии. – М., 1996. – С. 61–62.
41. Егоров А.В., Кузин Н.М., Кузнецов Н.С. и др. // Хирургия. – 1999. – №12. – С. 21–27.
42. Егоров А.В., Кузин Н.М., Ветшев П.С. и др. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2000. – С. 155–158.
43. Simon D., Starke A., Goretzki P.E., Roehrer H.D. // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22, №7. – P. 666–672.

© Александрова Ю.Н., 2006

Ю.Н. Александрова

О СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ

Кафедра детских болезней №1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста ФУВ РГМУ, Москва

Цитокины являются биологически активными факторами, продуктами очень многих клеток различных тканей и органов, они вырабатываются клетками в процессе их жизнедеятельности в ответ на внешние воздействия [1–2]. Только у отдельных цитокинов синтез носит конститутивный характер. Являясь ответом на различного рода воздействия, продуцируемые клетками цитокины выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности, очевидно, любой клетки организма, модулируя процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, специализированного функционирования, апоптоза.

По структурным особенностям и биологическому действию все цитокины делятся на несколько самостоятельных групп: гемопоэтины, цитокины ФНО-семейства, хемокины. Изученность цитокинов, составляющих различные группы, неодинакова. Наиболее полная информация получена для цитокинов трех групп – гемопоэтинов, интерферонов и цитокинов ФНО-семейства.

Изучение цитокинов началось в 40-е годы XX века. Именно тогда были описаны первые эффекты кахектина – фактора, присутствовавшего в

сыворотке крови и способного вызывать кахексию или снижение веса тела. В дальнейшем данный медиатор удалось выделить и показать его идентичность фактору некроза опухолей (ФНО) (Tumor Necrosis Factor, TNF). В то время изучение цитокинов проходило по принципу обнаружения какого-либо одного биологического эффекта, служившего отправной точкой для названия соответствующего медиатора. Интерлейкин 1 (IL1) вследствие своей способности повышать температуру тела вначале назывался эндогенным пирогеном в противовес бактериальным липополисахаридам, считавшимся экзогенными пирогенами [3].

Следующий этап изучения цитокинов, относящийся к 60–70-м годам, связан с очисткой природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. К этому времени относится открытие Т-клеточного ростового фактора, известного теперь как интерлейкин 2 (IL2), и целого ряда других молекул, стимулирующих рост и функциональную активность Т-, В-лимфоцитов и других типов лейкоцитов.

В 1979 г. для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то