

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.316-008.84:577.175.624]-055.1-074

Н. П. Гончаров¹, Г. В. Кация¹, А. Д. Добрачева¹, А. Н. Нижник¹, Г. С. Колесникова¹, В. Хербст², Ю. Вестерманн²**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО ТЕСТОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ И СВОБОДНОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ТЕСТОСТЕРОНА В СЛЮНЕ У МУЖЧИН**¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва; ²IBL GmbH, Гамбург

Цель настоящего исследования — доказать, что концентрация свободного тестостерона (сТ) в слюне хорошо коррелирует с концентрацией несвязанного тестостерона в сыворотке мужчин. Опубликованные к настоящему времени статьи демонстрируют, что результаты измерения, особенно автоматическими системами, не корректны. Новый люминесцентный иммуноанализ (ЛИА) введен в настоящее время в практику. Высокая аналитическая (6,2 пмоль/л) и функциональная (17,3 пмоль/л) чувствительность позволяет количественно определить очень низкие концентрации в слюне. Концентрация сТ в слюне у здоровых мужчин утром была 369 пмоль/л (медиана) с разбросом 263—544 пмоль/л, что статистически значительно выше, чем у мужчин с андрогенным дефицитом — 215 пмоль/л (медиана) с разбросом 51—249 пмоль/л. Повторное определение сТ в слюне (1 раз в 1 нед в течение 5 нед) показало высокую стабильность результатов во времени с коэффициентом вариации 9% (разброс 5—23%). В этом исследовании мы показали, что сТ в утренней порции слюны хорошо коррелирует с вычисленным сТ в крови и у здоровых мужчин ($R = 0,754$, $p = 0,001$), и у пациентов с андрогенным дефицитом ($R = 0,889$, $p = 0,0001$).

Ключевые слова: общий тестостерон, свободный биологически активный тестостерон, слюна.

The study was undertaken to provide evidence that the salivary concentration of free testosterone (FT) well correlates with the serum level of unbound testosterone in men. Recent articles demonstrate that the results obtained by the use of especially automatic systems are incorrect. A new luminescence enzyme immunoassay has been now put into practice. Its high analytical (6.2 pmol/l) and functional (17.3 pmol/l) sensitivities allow the quantification of minor salivary concentrations. In healthy males, the morning salivary concentration was 369 pl/lmo (median) with a range of 263–544 pmol/l, which is statistically higher than that in males with androgen deficiency (215 pl/lmo (median) with a range of 51–249 pmol/l. Once-weekly remeasurement of salivary FT during 5 weeks showed the high stability of results over time with a variation coefficient of 9% (range 5–23%).

The study indicated that FT in the morning salivary sample well correlates with the calculated FR in the blood of both healthy males ($R = 0.754$; $p = 0.001$) and patients with androgen deficiency ($R = 0.889$; $p = 0.0001$).

Key words: total testosterone, free biologically active testosterone, saliva.

Проблема андрогенного дефицита, включая возрастную гипогонадизм, широко распространенный у мужчин старше 50 лет, привлекает в последнее время большое внимание исследователей. Андрогенный дефицит не имеет строго специфичных симптомов, поэтому объективным критерием данного синдрома являются сниженный уровень циркулирующего общего тестостерона (оТ) — менее 11–12 нмоль/л — и понижение продукции сперматозоидов. Снижение уровня оТ регистрируется у 7% мужчин в возрасте 40–60 лет и у 21% мужчин 60–80 лет. Возрастной дефицит тестостерона может быть обусловлен нарушением как гипоталамо-гипофизарного звена, так и непосредственно секреторной функции клеток Лейдига [12].

Тестостерон циркулирует в крови в комплексе со специфическим транспортным глобулином (СССГ) — 44–65% и неспецифическим белком альбумином — 35–50%, который имеет низкую аффинность, но большую емкость за счет высокой концентрации в крови. И только 1–2% тестостерона циркулирует в крови в свободном виде. Константа ассоциации тестостерона, связанная с СССР, высокая (10^9 л/моль), тогда как с альбумином она намного ниже ($3,6 \cdot 10^4$ л/моль). Приведенные параметры детерминируют и скорость диссоциации тестостерона с СССР — около 20 с, а с альбумином — около 1 с, что определяет его биодоступность к тканям-мишеням при прохождении че-

рез стенку капилляра. Свободный тестостерон (сТ) и связанный с альбумином тестостерон обозначают как биологически активную форму гормона.

Вопрос о биологической роли комплекса тестостерона с СССР остается открытым, большинство исследователей рассматривают его как буферную систему, препятствующую быстрой деградации тестостерона в печени, а некоторые авторы допускают его биологическое негеномное действие через мембранные рецепторы клетки [7].

Начиная с конца 60-х годов прошлого века основным методом определения оТ в сыворотке стал радиоиммунологический анализ (РИА) с предварительной экстракцией его этиловым эфиром. Он принципиально изменил возможности диагностики различных форм андрогенного дефицита. Однако использование радиоактивной метки в методах РИА создавало целый ряд проблем для гормональных лабораторий.

Наиболее популярной альтернативой РИА стало развитие иммуноферментного анализа (ИФА), где в качестве меченого компонента используется пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и др., флюоресцентных методов (меченый компонент европий), метода усиленной люминесценции (меченый компонент люминол или акридин).

Проведенные в последнее время сравнения способов определения тестостерона в сыворотке крови: с помощью автоматизированных систем и референсного метода, каким является масс-спектро-

метрия, показали наличие систематической ошибки как в сторону завышения (в большинстве случаев), так и в сторону занижения содержания определяемого тестостерона [10, 14]. Аналогичные результаты были получены при сравнении четырех автоматизированных систем со стандартизованным РИА [1]. Неприемлемое завышение результатов было получено при определении концентрации оТ ниже 10 нмоль/л. В результате принципиально снижается процент выявления истинного дефицита андрогенов, которое требует назначения заместительной терапии препаратами тестостерона.

Как подчеркивалось выше, наиболее оптимальным маркером андрогенного статуса является свободная биологически активная форма тестостерона. Однако прямое определение сТ в крови сопряжено с определенными технологическими трудностями. Поэтому мы обратились к альтернативной биологической жидкости — слюне, куда поступает только сТ.

Слюна как биологическая жидкость привлекла внимание исследователей почти 50 лет назад, так как в слюнной проток проникают соединения только с низким молекулярной массой, к которым относится и тестостерон, не связанный с альбумином и специфическим глобулином. Концентрация жирорастворимых свободных стероидов, таких как тестостерон, не зависит от скорости выделения слюны и практически равна уровню несвязанной формы стероида в сыворотке крови [9]. Если измерить адекватными методами концентрацию сТ, который доступен тканям-мишеням и оказывает свое биологическое действие в этой форме, то уровень сТ в слюне мог бы стать идеальным маркером для определения андрогенного статуса, как у мужчин, так и у женщин. Сбор слюны прост, не инвазивен и имеет больших преимуществ перед традиционными методами определения стероидов в венозной крови, взятие которой требует квалифицированного персонала и само по себе является добавочным стрессорным фактором, способным исказить показатели гормональных параметров.

Однако РИА-методы в то время были недостаточно чувствительны и не могли определить низкие концентрации свободных стероидов в слюне. Для анализа требовались большие объемы слюны (до 3 мл), после сбора слюны следовала неприятная процедура экстракции диэтиловым эфиром, который является огне- и взрывоопасным растворителем. В результате такую технологию было сложно адаптировать для клинической диагностики в биохимических лабораториях.

Диагностические наборы для прямого измерения свободных стероидов, в особенности для тестостерона в крови, пока не пригодны для диагностического исследования и могут использоваться лишь в научных целях [8, 13]. Как известно, группой А. Vermeulen [13] выведена формула для расчета концентрации сТ на основе определения оТ и СССГ в крови. В этом случае корректное определение концентрации сТ в крови основано на четком знании истинной концентрации оТ. Реально это непростая проблема, так как современные автоматизированные технологии для измерения оТ дают совершенно разные результаты [1, 10, 14].

Кроме того, требуется также оптимальный метод для определения СССГ, что значительно повышает стоимость вычисления концентрации сТ.

Лишь появление новой современной технологии иммуноанализа, основанной на усиленной хемилюминесценции [2], сочетающей ультрачувствительность и высокую специфичность, позволило определять свободные, не связанные с белками стероидные гормоны в очень малых объемах слюны прямым методом (без экстракции). Высокая аналитическая (6,2 пмоль/л) и функциональная (17,3 пмоль/л) чувствительность позволяет количественно определять очень низкие концентрации тестостерона в слюне, что особенно важно для женщин и детей.

Цель настоящего исследования — доказать, что концентрация сТ в слюне хорошо коррелирует и отражает концентрацию несвязанного тестостерона в крови, а кроме того, является дополнительным существенным диагностическим критерием для определения андрогенного статуса мужчин.

Материалы и методы

Пациенты. Были обследованы следующие группы мужчин:

1. Добровольцы-мужчины ($n = 16$) в возрасте от 21 года до 50 лет (медиана 30 лет). В этой группе 12 человек собирали по 9 образцов слюны (3 утром, 3 днем и 3 вечером), согласно протоколу, чтобы определить суточную динамику тестостерона в слюне. 4 человека собирали только 3 утренних порции слюны. Все исследуемые в этой группе добровольцы были клинически здоровыми.

2. Добровольцы-мужчины ($n = 15$) в возрасте 38–55 лет (медиана 48 лет). Слюну собирали 1 раз в 1 нед в течение 5 нед. Эта группа была стандартизована: по профессии, физическому и эмоциональному статусу, режиму дня (время подъема, характер диеты и т. д.).

3. Больные мужчины ($n = 14$) с различными формами андрогенной недостаточности в возрасте от 22 до 68 лет (медиана 29,5 года). 10 пациентов собирали слюну 9 раз в день и 4 пациента — только 3 утренние порции слюны.

4. 1 пациент — транссексуал (женщина → мужчина), сбор слюны осуществлялся 1 раз в день утром до и после внутримышечного введения сустанона.

Процедура сбора слюны. Чтобы исследовать колебания концентрации тестостерона, 3 порции слюны собирали в течение 1 ч трижды в день по следующей схеме:

образец 1 — в 8.30 ч, образец 2 — в 9.00 ч, образец 3 — в 9.30 ч, образец 4 — в 15.30 ч, образец 5 — в 16.00 ч, образец 6 — в 16.30 ч, образец 7 — в 22.00 ч, образец 8 — в 22.30 ч, образец 9 — в 23.00 ч.

Наш опыт показал, что правильный сбор слюны — ключевой момент в достижении точных и воспроизводимых результатов измерения сТ, поэтому мы разработали детальную процедуру сбора слюны. Образцы слюны собирали в специальные контейнеры (SaliCaps®, IBL) со специальной трубкой, изготовленной из материала, который не сорбирует

Таблица 1

Гормональная характеристика исследуемых групп (медиана и 10/90 перцентили)

Группа	n	Средний возраст, годы	оТ, нмоль/л	СССГ, нмоль/л	всТ, пмоль/л
Здоровые мужчины	31	38 (от 25 до 52)	18,8 (12,4—26,1)	36,1 (21—54)	374 (225—544)
Мужчины с андрогенным дефицитом	14	35 (от 21 до 54)	6,7 (1,2—10,8)	33,0 (14,7—104,1)	135 (9,3—215)
p		0,2242	0,0000	0,3958	0,0000

стероиды. Сбор осуществляли не менее чем через 30 мин после еды, питья, чистки зубов или жевания жвачки. Требовалось примерно 2 мин, чтобы собрать необходимое количество слюны (0,6—0,8 мл). Образцы с небольшим окрашиванием из-за контаминации кровью были отбракованы. Все образцы помечали специальным маркером (имя пациента, дата, время). Собранная слюна могла храниться до 5 дней при 20°C, 10 дней при 2—8°C и 6 мес и более при -20°C. сТ измеряли в 50 мкл слюны в дубликатах.

Приводили некоторые приемы для быстрого и простого сбора слюны:

- при сборе слюны не рекомендуется делать перерыв и удалять трубочку изо рта и/или из пробирки;

- собрать слюну становится легче, если вы слегка сжимаете зубами верхний конец трубочки;

- рекомендуется собирать слюну перед зеркалом, чтобы контролировать процесс наполнения пробирки.

Процедура сбора крови. Образцы крови собирали между 8.00 и 10.00 ч утра в день сбора слюны. Образцы сыворотки хранили при -20°C в двух аликвотах до измерения в них содержания оТ и СССРГ.

Уровень сТ определяли методом люминесцентного иммуноанализа (ЛИА) (фирма IBL-Гамбург, Германия), основанным на принципе конкурентного связывания. Регистрацию люминесцентного сигнала проводили на мультианализаторе "Victor" (фирма "Wallac", Финляндия).

Уровень оТ в образцах крови определяли методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros Eci ("Ortho-Clinical Diagnostics, J&J", Великобритания).

Содержание СССРГ определяли методом отсроченной по времени флуоресценции с помощью автоматизированной системы Autodelphia (фирма "Wallac", Финляндия).

Концентрацию сТ в крови вычисляли с помощью математической формулы, использующей показатели в крови оТ и СССРГ и описанной в работе A. Vermeulen и соавт. [13].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica, StatSoft, Inc. (1999). Результаты представлены в виде медианы и 10/90-перцентилей. Для выявления значимости различий между сравниваемыми параметрами использовали тест Манна—Уитни. Для оценки связи между различными показателями применяли ранговый тест Спирмена и линейный регрессионный анализ. Различия $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Концентрация оТ, уровень СССРГ, вычисленный сТ (всТ) в крови и средний возраст здоровых мужчин представлены в табл. 1. Обнаружено, что сопоставимые по возрасту здоровые мужчины и мужчины с андрогенным дефицитом имели схожий уровень СССРГ (медиана была равна соответственно 36,1 и 33 нмоль/л). Однако уровень оТ оказался значительно выше в группе здоровых мужчин (18,8 и 6,7 нмоль/л). Концентрация всТ в крови у здоровых мужчин также была в 3 раза выше, чем у пациентов с андрогенным дефицитом (374 и 135 пмоль/л).

Средние уровни сТ в утренних, дневных и вечерних образцах слюны приведены в табл. 2.

Концентрация тестостерона в слюне у здоровых мужчин (по 3 утренних образца от каждого, всего 36 образцов) была 380 пмоль/л (270—544 пмоль/л). Средняя концентрация днем и вечером — соответственно 80 ± 15 и $71 \pm 21\%$ от утренней концентрации (рис. 1).

В отличие от здоровых мужчин у больных суточная динамика сТ в слюне менее выражена. Концентрация сТ утром и днем практически не различалась, статистически значимое различие было обнаружено только вечером — $68 \pm 29\%$ от утреннего уровня (рис. 2).

Концентрации сТ в слюне и всТ в крови у здоровых мужчин практически не различались: 380 пмоль/л (270—544 пмоль/л) и 374 пмоль/л (225—544 пмоль/л; $p = 0,111$) (рис. 3), тогда как у паци-

Таблица 2

Суточная динамика сТ в слюне (в пмоль/л) у здоровых мужчин и мужчин с андрогенным дефицитом (медиана и 10/90 перцентили)

Группа	Время сбора слюны, ч								
	8.30	9.00	9.30	15.30	15.00	16.00	22.00	22.30	23.00
Здоровые мужчины	371 (260—562)	364 (277—531)	374 (263—541)	329 (208—440)	322 (225—502)	288 (225—440)	212 (146—423)	295 (222—430)	343 (164—475)
Мужчины с андрогенным дефицитом	205 (76—250)	209 (36—267)	218 (52—302)	240 (35—416)	201 (21—319)	169 (51—347)	131 (45—364)	157 (66—305)	145 (42—316)
p	0,0000	0,0000	0,0000	0,0926	0,0147	0,0037	0,0083	0,0019	0,0056

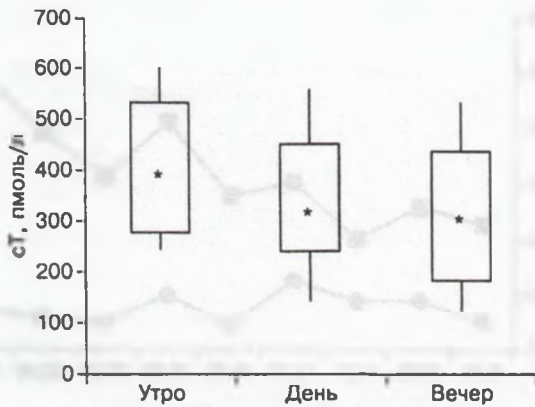


Рис. 1. Суточная динамика сТ в слюне у здоровых мужчин (* — медиана, достоверность разницы: между утром и вечером $p = 0,0012$, между днем и вечером $p = 0,0006$).

ентов с андрогенным дефицитом концентрация сТ часто отличалась от всТ в крови. Медиана сТ в 3 утренних образцах слюны была выше (215 пмоль/л, от 55 до 249 пмоль/л), чем всТ в крови, — 135 пмоль/л (от 9,3 до 215 пмоль/л) (рис. 4).

У пациентов с андрогенным дефицитом, имеющих очень низкий уровень оТ в крови, выявлены значительные различия между содержанием сТ в слюне и всТ в крови:

- Пациент К4д с раком простаты, после двусторонней гонадэктомии. Концентрация оТ в крови 0,2 нмоль/л, уровень СССГ 162 нмоль/л. При таком высоком уровне СССГ уровень всТ в крови составлял 0,5% от концентрации оТ в крови, тогда как содержание сТ в слюне составляло 15% от оТ в крови.

- Пациент Ш6д с первичным гипогонадизмом. Концентрация оТ в крови 1,2 нмоль/л, уровень СССГ 104 нмоль/л. Уровень всТ в крови составлял 0,8% от оТ в крови, тогда как сТ в слюне — более 8% от оТ в крови.

- Пациент Ш2д с гипергонадотропным гипогонадизмом. Концентрация оТ в крови 1,4 нмоль/л, уровень СССГ 35 нмоль/л. Уровень всТ в крови 1,7% от оТ в крови, содержание сТ в слюне — 4% от оТ в крови.

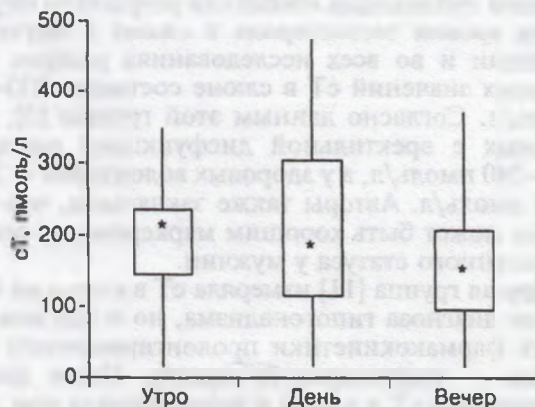


Рис. 2. Суточная динамика сТ в слюне больных мужчин с андрогенным дефицитом (* — медиана, достоверность разницы: между утром и вечером $p = 0,583$, между днем и вечером $p = 0,0006$).

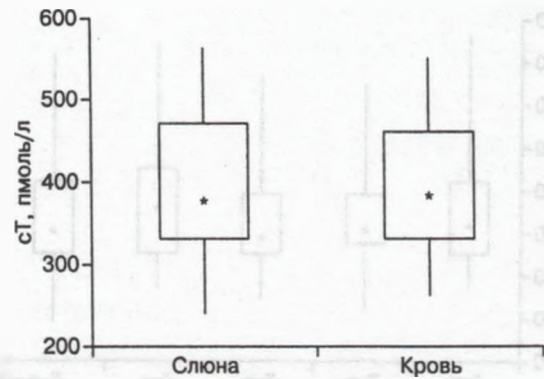


Рис. 3. Средний уровень сТ в слюне утром и всТ в крови у здоровых мужчин (* — медиана, достоверность разницы $p = 0,605$).

Однако, несмотря на вышеперечисленные расхождения между абсолютными концентрациями сТ в слюне и крови, между этими двумя показателями обнаружена корреляция (коэффициент регрессии 0,889, $p = 0,0000$), а диагностическая значимость определения сТ в слюне в группе пациентов с андрогенным дефицитом достигала 100%.

Чтобы изучить воспроизводимость концентрации сТ в слюне во времени, мы собирали слюну в группе здоровых мужчин в течение 5 нед (1 раз в 1 нед утром). В начале исследования (1-я нед) концентрация сТ у обследуемых была в пределах 180—745 пмоль/л. Последующие определения тестостерона (2—5-я нед) показали высокую воспроизводимость результатов (коэффициент вариации 9% — от 5 до 23%) (рис. 5). На рис. 6 представлены примеры индивидуальной динамики у 4 мужчин данной группы: 2 — с уровнем ниже медианы (медиана 374 пмоль/л) и 2 — выше медианы.

Следующий важный аспект — мониторинг заместительной терапии андрогенами по уровню сТ в слюне. Мы проводили мониторинг сТ в слюне у транссексуала (женщина → мужчина) после лечения сустаномом. До лечения уровень оТ и всТ в крови был очень низок (соответственно 3,9 нмоль/л и 42,3 пмоль/л). Через 1 нед после инъекции сус-

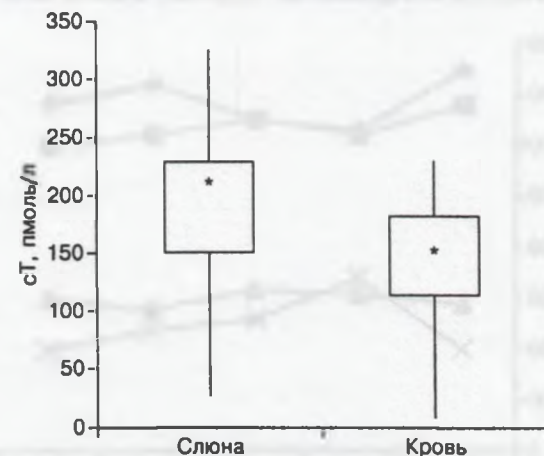


Рис. 4. Средний уровень утреннего сТ в слюне и всТ в крови у пациентов с андрогенным дефицитом (* — медиана, достоверность разницы $p = 0,061$).

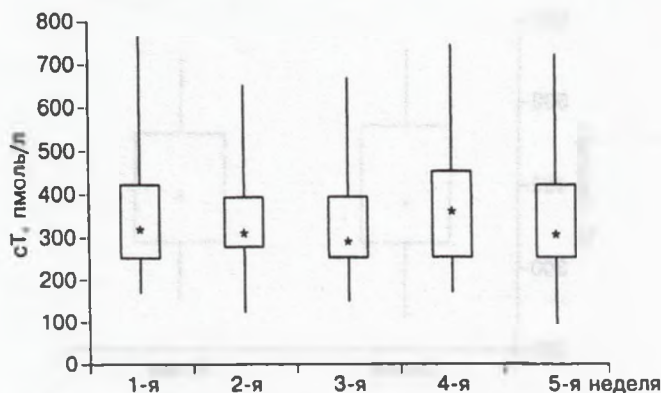


Рис. 5. Повторяемость измерения сТ в слюне в течение 5 нед (1 образец в 1 нед) у здоровых мужчин (* — медиана, коэффициент вариации 9%).

танона уровень оТ в крови вырос на 29%, концентрация сТ в крови — на 140%, тогда как содержание сТ в слюне возросло утром на 275% и вечером на 527% (рис. 7).

Таким образом, можно сделать заключение, что мониторинг заместительной терапии андрогенами более адекватен при определении сТ в слюне с помощью ЛИА-технологии. С этим методом достаточно просто изучать фармакокинетику в каждом отдельном случае с тем, чтобы подбирать оптимальную дозу препарата и пути его введения.

В настоящее время для обозначения биологической андрогенной активности часто используется термин "андрогенный статус пациента", основанный на определении оТ. С клинической и научной точки зрения, этот термин неудачен. Измерение оТ в сыворотке прямым безэкстракционным методом показало значительные количественные различия при использовании современных иммуноферментных технологий [4, 10, 15]. Все тестируемые методы по сравнению с "золотым стандартом" — газовой хроматографией в сочетании с масс-спектрометрией имеют значительный сдвиг в сторону завышения результатов, особенно при измерении низкого уровня тестостерона, т. е. ниже 12 нмоль/л. Ни один из методов (за исключением РИА с преаналитической экстракцией) не может обеспечить точ-

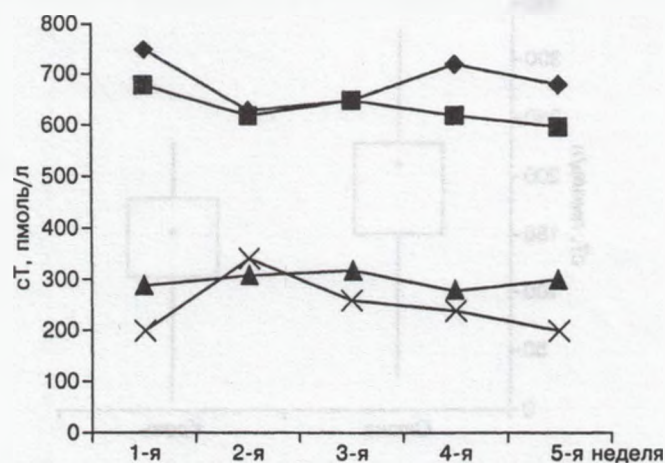


Рис. 6. Индивидуальные вариации уровня сТ у 4 здоровых мужчин в течение 5 нед (1 образец в 1 нед).

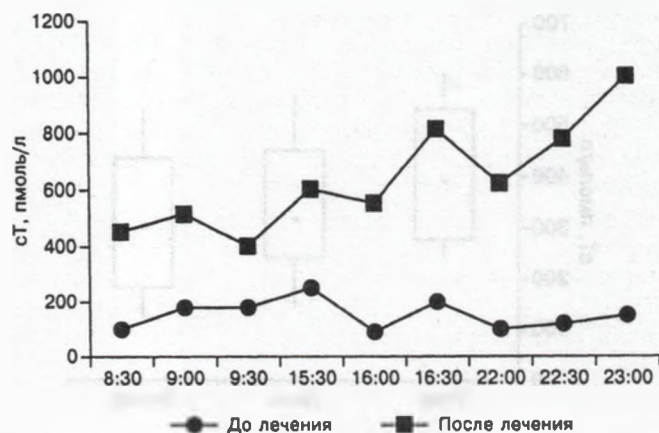


Рис. 7. Динамика сТ в слюне у транссексуала до и через 1 нед после введения сустанона.

ное количественное определение уровня тестостерона в диапазоне низких концентраций как у здоровых мужчин, так и у пациентов с андрогенным дефицитом.

Уровень тестостерона в слюне хорошо коррелирует с несвязанным тестостероном в крови. Поскольку именно свободная фракция тестостерона обладает биологической активностью, тестостерон в слюне является более адекватным индикатором биологической активности стероида, чем оТ в сыворотке, особенно в условиях изменения связывающей способности СССГ. Техника сбора проста, неинвазивна и не травмирует пациента, поэтому возможны частый сбор слюны и пересылка ее почтой [6]. С введением в практику очень чувствительной и специфичной ЛИА-технологии анализа он превращается в метод выбора для научных исследований, клинической диагностики, мониторинга и лечения гонадальной дисфункции, включая изучение фармакокинетики производных тестостерона при заместительной терапии.

Разброс нормальных значений сТ у здоровых мужчин в утренних образцах, полученный в данной работе, согласуется с таковым, описанным ранее [5], полученным после экстракции и хроматографического разделения с использованием высоко-специфической антисыворотки. Авторы вышеуказанной публикации обобщили результаты определения уровня тестостерона в слюне 8 научными группами и во всех исследованиях разброс нормальных значений сТ в слюне составлял 233–314 пмоль/л. Согласно данным этой группы [3], сТ у больных с эректильной дисфункцией составлял 198–240 пмоль/л, а у здоровых волонтеров — 200–1000 пмоль/л. Авторы также заключили, что сТ в слюне может быть хорошим маркером для оценки андрогенного статуса у мужчин.

Другая группа [11] измеряла сТ в слюне не только для диагноза гипогонадизма, но и для мониторинга фармакокинетики пролонгированного андрогена — тестостерон-буциклата. Наши данные определения сТ в слюне у транссексуала при лечении его сустанона подтвердили такую возможность.

В нашем исследовании мы также определили концентрацию слюнного тестостерона у здоровых

мужчин в течение 5 нед. Было показано, что изменения концентрации сТ в слюне незначительны (коэффициент вариации 9%, разброс 5–23%), но имеют индивидуальные количественные различия.

Таким образом, с введением в практику очень чувствительной и специфичной ЛИА-технологии концентрация тестостерона в слюне может широко использоваться как объективный и адекватный гормональный критерий в диагностике различных форм гипогонадизма у мужчин, а его определение ЛИА-методом может служить методом выбора для целого ряда научных исследований, мониторинга и лечения гонадальных дисфункций, включая изучение фармакокинетики производных тестостерона при заместительной терапии.

Выводы

1. Концентрация тестостерона в слюне у мужчин, определенная методом усиленной хемилюминесценции, полностью отражает уровень сТ с белками в крови.

2. Концентрация сТ в слюне является адекватным маркером выявления андрогенного дефицита у пациентов.

3. Высокая чувствительность и специфичность ЛИА-метода в сочетании с неинвазивностью и простотой получения слюны позволяют рекомен-

довать его для широкого использования в диагностической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Кацыя Г. В., Колесникова Г. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — № 6. — С. 31–37.
2. Aldrecht S., Zimmermann T., Brandl H. et al. // J. Lab. Med. — 1997. — Vol. 21. — P. 191–204.
3. Corradi G., Szathmari M. // Orv. Hetil. — 1998. — Vol. 139, N 54. — P. 2021–2024.
4. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. // The Aging Male. — 2005. — Vol. 8, N 3–4. — P. 194–202.
5. Lac G., Lac N., Robert A. // Arch. Int. Physiol. Biochem. Biophys. — 1993. — Vol. 101, N 5. — P. 257–262.
6. Matsumoto A. M., Bremner W. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 520–524.
7. Rosner W. et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. — 1999. — Vol. 69. — P. 781–785.
8. Rosner W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2903–2905.
9. Schurmeyer T., Nieschlag E. // Immunoassay of Steroids in Saliva. — Cardiff, Wales, 1982. — P. 202–209.
10. Taieb J., Majian B., Millot F. et al. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49, N 8. — P. 1381–1395.
11. Tschop M., Behre H. M., Nieschlag E. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 1998. — Vol. 36, N 4. — P. 223–230.
12. Vermeulen A., Kaufman J. M. // Horm. Res. — 1995. — Vol. 43. — P. 25–28.
13. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufmann J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3666–3672.
14. Wang C., Catlin D. H., Demers L. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 534–543.

Поступила 22.09.06

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-06:616.1].036.8

М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова

АПИДРА — НОВЫЙ АНАЛОГ ИНСУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, насчитывается более 150 млн больных СД и ежегодно их число увеличивается примерно на 10%. В настоящий момент в России состоит на учете у эндокринологов около 2,5 млн пациентов, страдающих СД. Однако реальная цифра, учитывающая невыявленных больных, по крайней мере в 2–3 раза больше, т. е. около 5% населения страны страдает СД.

Особая медицинская и социальная значимость СД заключается в ранней инвалидизации и смертности, обусловленных сосудистыми осложнениями, которые представлены микроангиопатиями (нефропатия, ретинопатия) и макроангиопатиями (инфаркт миокарда, инфаркт мозга, гангрена нижних конечностей). В то же время в тех странах, которые достигли значительных успехов в борьбе с сосудистыми осложнениями СД, отмечается тен-

денция к увеличению продолжительности жизни больных.

Для достижения целевых показателей гликемии как основной меры профилактики сосудистых осложнений больные СД 1-го типа нуждаются в пожизненном введении инсулина в режиме, позволяющем нивелировать гликемию как натощак, так и после еды. Для этого созданы оптимальные схемы инсулинотерапии, которые обязательно включают инсулин короткого действия (с основным приемом пищи) и инсулин средней продолжительности или длительного действия в качестве базального. Такой режим введения позволяет максимально приблизить суточные колебания вводимого инсулина к естественному ритму секреции инсулина у здоровых людей.

У лиц без СД существует четкий механизм секреции инсулина, адекватный пищевому стимулу и быстрый по времени ответа, нагрузка глюкозой