

вень тироксина и трийодтиронина достоверно выше у щенков.

2. Амплитуда суточного ритма кортизола и альдостерона выше у взрослых собак, чем у щенков. Амплитуда ритма гормонов щитовидной железы достоверно не различается у животных разного возраста.

3. Циркадианный ритм гормонов надпочечников и гормонов щитовидной железы различается по времени акрофаз у животных разного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губин Г. Д., Герловин Е. Т. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто- и филогенезе позвоночных. — Новосибирск, 1980.

2. Губин Г. Д., Дуров А. М. // Хронобиология и хронопатология: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. — М., 1981. — С. 85—86.
3. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М., 1985.
4. Дэвис Ф. // Биологические ритмы. — М., 1984. — С. 292—314.
5. Закиров Д. З. // Экологическая физиология животных. — Л., 1979. — Ч. 1. — С. 126—132.
6. Колпаков М. Г. Механизмы кортикостероидной регуляции организма. — Новосибирск, 1978.
7. Пронина Т. С. // Проблемы эндокринологии. — 1992. — № 5. — С. 46—50.
8. Степанова С. И. // Проблемы космической биологии. — М., 1977. — Т. 23.
9. Halberg F., Nelson W. // Aging and Biol. Rhythms Conf. Florida Apr. 13—15, 1977. — New York; London, 1978. — P. 5—56.
10. Ramaley J. A. // Life Sci. — 1978. — Vol. 23. — P. 2079—2088.

Поступила 20.06.03

♦ ОБЗОРЫ

© И. И. ДЕДОВ, В. В. ВАКС, 2004

УДК 615.357.03:616.43-006

И. И. Дедов, В. В. Вакс

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

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

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биологии и функционального значения соматостатиновых рецепторов (pCCT) в различных опухолях человека. Наличие функциональных pCCT в опухолях имеет клиническое значение, включающее в себя возможность, во-первых, контролировать гормональную гиперсекрецию и соответствующую клиническую симптоматику с помощью лечения аналогами соматостатина (CCT); во-вторых, проводить CCT-сцинтиграфию, позволяющую *in vivo* устанавливать CCT-позитивные опухоли и их метастазы, и, в-третьих, осуществлять pCCT-целевую радиотерапию, используя меченные радиоактивными изотопами аналоги CCT [26].

Аналоги CCT связываются преимущественно с подтипом 2 pCCT и успешно контролируют гормональную гиперсекрецию у больных с акромегалией, опухолями островковых клеток поджелудочной железы и карциноидами, а также в некоторых случаях приводят к уменьшению объема опухоли или сдерживанию ее прогрессии. Возможности лечения опухолей нейроэндокринной системы (НЭО) современными аналогами CCT, доступными в настоящее время для практических врачей Российской Федерации, мы и рассмотрим в настоящей статье.

Гипоталамический фактор, регулирующий секрецию соматотропного гормона (СТГ), названный соматостатином, был описан в 1973 г. учеными из Калифорнии. CCT представляет собой цикличе-

ской формы полипептид, состоящий из 14 аминокислот (CCT-14), и является нейротрансмиттером в центральной нервной системе, а также нейрого르몬. CCT ингибирует многие физиологические реакции в разных органах аутокринным, паракринным и/или нейрональным путем. Действия CCT опосредуются специфическими рецепторами (pCCT), наличие которых продемонстрировано в различных областях головного мозга, передней доле гипофиза, эндокринной и экзокринной частях поджелудочной железы, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в тканях иммунной системы, а также во многих НЭО (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления pCCT в НЭО [1]

Опухоль	Частота выявления, %	Число опухолей, имеющих рецепторы/общее число опухолей
Гастронома	100	12/12
Глюкагонома	100	3/3
Мелкоклеточный рак легкого	100	34/34
Параганглиома	100	33/33
Карциноид	96	69/72
Нейробластома	89	8/9
Феохромоцитомы	86	12/14
Опухоли гипофиза	75	21/28
Медуллярная карцинома щитовидной железы	71	20/28
Инсулинома	61	14/23

Нейроэндокринная система включает в себя не только клетки передней доли гипофиза, но и С-клетки (парафолликулярные) щитовидной железы, хромоаффинные клетки (мозгового вещества надпочечников и симпатической нервной системы вне надпочечниковой локализации), клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, гастроэнтеро-нейроэндокринные и клетки дыхательного тракта. Это так называемые клетки специализированной, высокоорганизованной АПУД-системы (APUD — Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), концепция которой впервые была предложена Feyrter, а затем развита А. Pearse (1966): клетки этой системы разбросаны в теле человека, формируя сеть клеток с предположительно общим эмбриональным происхождением (нейроэктодермальный гребешок), структурными и функциональными особенностями. Все клетки АПУД-системы способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы — серотонин, гистамин и дофамин. Кроме того, любая клетка АПУД-системы способна секретировать пептидные гормоны.

Семейство G-протеинсвязывающих трансмембранных рССТ включает в себя 5 подтипов (рССТ1, рССТ2, рССТ3, рССТ4, рССТ5), которые имеют различные молекулярные, биохимические и фармакологические характеристики и неодинаковое распределение как в ЦНС, так и в периферических тканях, а также в опухолях [20]. Так, все 5 подтипов в различной степени экспрессируются в головном мозге и поджелудочной железе, тогда как в гипофизе — рССТ подтипов 1, 2 и 5 [34]. рССТ2 и рССТ5 экспрессируются почти во всех соматотрофных и тиреотрофных опухолях, а в ПРЛ-секретирующих опухолях — в большей степени рССТ5, чем рССТ2. рССТ1 и рССТ3 экспрессируются почти в 50% опухолей гипофиза, в то время как рССТ4 не выявлен ни в одном из типов опухолей гипофиза. S. Nielsen и соавт. [30] установили отсутствие достоверного различия в экспрессии мРНК рССТ между СТГ-секретирующими и нефункционирующими опухолями гипофиза (НОГ). Наиболее часто НОГ экспрессируют рССТ3. Подобные данные получены и М. Zatelli и соавт. [46], которые установили наличие рССТ3 в 81%, рССТ2 — в 78%, рССТ1 — в 51% и рССТ5 — в 38% НОГ.

В АКТГ-секретирующих опухолях гипофиза у больных с болезнью Иценко—Кушинга не выявлено экспрессии рССТ. Однако большинство эктопических АКТГ-секретирующих опухолей экспрессируют рССТ, что подразумевает у этих больных негипофизарный контроль гормональной секреции. Так, бронхиальные карциномы, сочетающиеся с гиперкортицизмом, экспрессируют рССТ, что может быть выявлено с помощью рССТ-сцинтиграфии (^{111}In -pentetreotide-osteoscan®). Последняя может быть крайне полезна в поиске локализации опухоли у больных с АКТГ-эктопированным синдромом, а также предполагает возможность снижения секреции кортизола при введении аналогов ССТ таким больным [39].

Опухоли поджелудочной железы, гастроэнтеро-стинального тракта и карциномы экспрессируют преимущественно рССТ2 и рССТ5, но имеется

значительная вариация экспрессии подтипов рССТ как между различными типами опухолей, так и среди опухолей одного и того же типа [12, 35].

Механизмы передачи сигнала в рССТ различны. Главным образом они включают в себя аденилатциклазу, Ca^{++} - и K-каналы, обмен Na/H, тирозинфосфатазу, фосфолипазу A_2 и MAP-киназу. Блокирующее влияние на аденилатциклазу и приток ионов Ca^{++} способствуют ингибированию секреторных процессов, тогда как активация тирозинфосфатазы или MAP-киназы может играть роль в регуляции клеточной пролиферации [16].

Способность ингибировать многие функции в различных органах делает ССТ потенциальным средством для лечения клинических состояний, вызванных гиперпродукцией ряда гормонов, улучшая качество жизни больных. Наличие рССТ в опухолях нейроэндокринной системы стимулирует химиков и молекулярных биологов к разработке медикаментозного средства, позволяющего у значительного количества больных с опухолями гипофиза, карциномами, инсулиномами, глюкагономами, гастриномами и соматолибериномами достигать эффективного контроля как за гиперсекрецией гормонов опухолью, так и непосредственно за массой самой неоплазмы.

Наибольший интерес в клинической практике представляют следующие биологические эффекты ССТ: 1) ингибирование секреции гормонов и биологически активных веществ (СТГ, гастрин, вазоактивного интестинального полипептида — VIP, глюкагона, инсулина, холецистокинина, мотилина, серотонина и др.); 2) ингибирование экзокринной секреции желудком и поджелудочной железой (пепсина, соляной кислоты, трипсина, химотрипсина, амилазы, липазы); 3) снижение кровотока в органах брюшной полости и портального давления; 4) увеличение всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Практическое использование природного ССТ было затруднено ввиду его короткого периода полужизни в циркуляции (менее 3 мин) и постинфузионной рикошетной гиперсекреции гормонов. Как следствие этого в дальнейшем были синтезированы более пролонгированные и селективные аналоги ССТ (октреотид, ланреотид, вапреотид), содержащие 28 аминокислот (ССТ-28). Эти соединения оказались почти в 50 раз более действенными, чем природный ССТ, и имеют после подкожного введения период полужизни около 2 ч, что значительно расширило возможности применения аналогов ССТ в клинической практике (табл. 2).

В настоящее время аналоги ССТ, зарегистрированные в Российской Федерации, можно разделить на 2 группы: 1) препараты короткого действия — сандостатин (октреотид), требующий ежедневного трехкратного подкожного введения; 2) препараты длительного действия — соматулин (ланреотид) и сандостатин-ЛАР (октреотид-ЛАР).

Соматулин "БОФУР ИПСЕН Интернасьональ", Франция) впервые начали использовать в клинической практике с 1995 г. во Франции, а в мае 1998 г. препарат зарегистрирован Фармакологическим комитетом Минздрава РФ. Ланреотид в соматулине

Таблица 2

Применение современных аналогов ССТ в клинической практике

Область применения	Показания
Медикаментозное лечение опухолей	Опухоли гипофиза, НЭО Солидные опухоли (монотерапия или комбинация с химиотерапией, α -интерфероном)
Осложнения химиотерапии	Индукцированная химиотерапией диарея Профилактика обострений хронического панкреатита на фоне химиотерапии
Гастроэнтерология и осложнения абдоминальной хирургии	Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта Профилактика и лечение осложнений после операций на поджелудочной железе (острого панкреатита, свищей, кист, абсцессов)
Диагностика	Сцинтиграфия с октреотидом (^{111}In -OCT (octreoscan [®])), ланреотидом (^{111}In -DOTAO lanreotide)

инкапсулирован в лактид/гликолид-полимерные микросферы (матрица), содержащие маннит и карбоксиметилцеллюлозу (ЛР-СР). Биополимерные микросферы медленно разрушаются после внутримышечного введения, способствуя непрерывному выделению в течение длительного периода активной субстанции, оказывающей с первых дней введения свое биологическое действие. Ланреотид имеет в своем составе 8 аминокислот, в 83 раза активнее нативного ССТ. Периодичность введения соматулина — 30 мг (1 инъекция глубоко внутримышечно) в 14 дней. Соматулин преимущественно связывается с рССТ2, отчасти с рССТ5.

Сандостатин-ЛАР ("Новартис Фарма АГ", Швейцария) — длительно действующая форма октреотида (ОКТ-ЛАР), в которой последний в виде свободного пептида инкапсулирован в полимерные микросферы DL-лактид-ко-гликолида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения. Кратность введения — 10/20/30 мг 1 раз в 28 дней. ОКТ-ЛАР преимущественно связывается также с рССТ2.

В настоящее время проходит регистрацию в Фармакологическом комитете МЗ и СР РФ новая форма ланреотида — соматулин аутожел ("БОФУР ИПСЕН Интернациональ", Франция). Эта форма создана с применением водорастворимой технологии при отсутствии полимерных или органических растворителей; выпускается в виде готового к инъекции наполненного активным веществом шприца (60, 90 и 120 мг ланреотида). Препарат вводят глубоко подкожно 1 раз в 28 дней [3]. По данным разных исследовательских групп, 1 инъекция соматулина аутожел 120 мг однократно в 56 дней по эффективности эквивалентна 1 инъекции соматулина 30 мг 1 раз в 14 дней, а введение 90 мг аутожел эквивалентно 20 мг ОКТ-ЛАР [6].

Эффективность аналогов ССТ у больных с акромегалией и опухолями гипофиза. Наибольшее распространение аналоги ССТ получили в лечении больных с акромегалией. Согласно современным критериям эффективности лечения акромегалии, адекватно контролируемым считается заболевание при наличии уровня СТГ < 1 мкг/л (чувствитель-

ность метода определения не менее 0,5 мкг/л), уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1), соответствующего полу и возрасту больного, при отсутствии клинической активности [28].

Многочисленными обследованиями больших групп больных с акромегалией доказана эффективность как соматулина, так и ОКТ-ЛАР в снижении уровня СТГ < 2,5 мкг/л у 60–70%, < 1 мкг/л у 25–40% больных с нормализацией уровня ИРФ-1 у 60–80% [11, 42]. Терапия аналогами ССТ приводит у большинства больных к исчезновению туннельного синдрома, потливости, болей в суставах, а также к редуцированию головных болей и ночного апноэ. Лечение современными аналогами ССТ, приводя к быстрому снижению уровней СТГ и ИРФ-1, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы у больных с акромегалией (исчезновение гипертрофии левого желудочка отмечено у 66% больных через 48 нед лечения ланреотидом в дозе 30 мг 1 раз в 14 дней), что способствует нивелированию неблагоприятного прогноза для кардиоваскулярных заболеваний и, вероятно, будет способствовать увеличению продолжительности жизни этих больных [27].

В последние годы показано, что лечение аналогами ССТ приводит к уменьшению размера СТГ-секретирующей опухоли гипофиза у 30–60% больных с акромегалией, что зависит от подтипа экспрессирующегося рССТ [43]. Терапия аналогами ССТ рассматривается, как правило, в качестве дополнительного метода к хирургическому и/или лучевому методам лечения больных с акромегалией. Показано, что лечение аналогами ССТ перед нейрохирургическим вмешательством улучшает исход заболевания в последующем периоде. Предоперационное лечение аналогами ССТ уменьшает объем опухоли, что способствует более частому тотальному удалению инвазивных макроаденом [2].

Доказано, что лечение октреотидом дает антипролиферативный эффект, оцененный по экспрессии Ki-67 [37], а назначение ланреотида приводит к увеличению апоптоза опухолевых клеток [44]. М. Theodoropoulou и соавт. [38] объясняют эти эффекты способностью аналогов ССТ индуцировать экспрессию одного из опухолюсупрессорных генов (Zac 1), которая приводит к блоку клеточного цикла в G1-фазу. Таким образом, Zac 1, возможно, является медиатором антипролиферативного действия ССТ в опухолях гипофиза.

При исследовании влияния аналогов ССТ на секрецию и внутриклеточную концентрацию СТГ в клеточных культурах, несмотря на ингибирование секреции СТГ опухолевой клеткой, обнаружено выраженное накопление СТГ непосредственно внутри клетки. При изучении *in vitro* не удалось показать каких-либо признаков ингибирования экспрессии гена СТГ. Имеется предположение о том, что устойчивое ингибирование секреции СТГ аналогами ССТ может быть, скорее, обусловлено увеличенной лизосомальной деградацией СТГ, чем воздействием на его синтез. Таким образом, терапия пролонгированными аналогами ССТ больных с СТГ-секретирующими опухолями приводит к регрессу клинической симптоматики, снижению уровня СТГ и нормализации содержания ИРФ-1 у

Таблица 3

Наиболее часто встречающиеся НЭО

Опухоль	Секретируемые гормоны или амины	Клиническая симптоматика
Карциноид	Серотонин	Карциноидный синдром: приливы, диарея, бронхоспазм, гипертензия, поражение сердца
Гастронома	Гастрин	Синдром Золлингера—Эллисона, тяжелые пептические язвы
ВИПома	Вазоинтестинальный пептид	Тяжелая диарея ("панкреатическая холера")
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия
Глюкагонома	Глюкагон	Сахарный диабет, мигрирующая некротическая эритема

большинства больных с акромегалией, а также к уменьшению объема опухоли. Назначение новых аналогов ССТ при акромегалии возможно в предоперационном периоде с целью быстрого нивелирования клинической симптоматики и возможного уменьшения объема опухоли для последующего ее радикального удаления; в качестве первичной длительной терапии больных пожилого возраста, а также больных, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания к ее проведению; в случаях неэффективности хирургического лечения и после лучевой терапии до времени достижения ее результата.

Имеются все теоретические предпосылки для лечения аналогами ССТ больных с НОГ и пролактиномой, поскольку большинство из них, как уже указывалось выше, экспрессируют рССТ. Кроме этого, экспериментальные исследования показали, что аналоги ССТ подавляют как секрецию, так и внутриклеточную концентрацию гликопротеиновых гормонов, продуцирующихся опухолевыми клетками НОГ, а также секрецию и внутриклеточное содержание ПРЛ в пролактиномах [23]. Имеющиеся данные литературы показывают, что только у небольшого количества больных с НОГ происходит уменьшение размеров опухоли на фоне введения аналогов ССТ. Комбинированная терапия (аналоги ССТ и селективные агонисты дофамина) демонстрирует лучшие результаты: назначение ЛР-СР 60 мг внутримышечно каждые 14 дней и каберголина 0,5 мг ежедневно привело к уменьшению объема НОГ через 6 мес терапии у 8 (80%) из 10 больных (на 25—50% у 6 больных и на 50—80% у 2) [17]. У всех пациентов в этом исследовании отмечено улучшение зрительных функций, нарушенных до начала комбинированной терапии.

В литературе не опубликованы результаты клинических исследований применения аналогов ССТ у больных с пролактиномой (имеются только описания отдельных клинических случаев), что, по-видимому, обусловлено достаточно высокой эффективностью (80—90% больных) терапии селективными, пролонгированными агонистами дофамина. Необходимость альтернативной терапии возникает у небольшого числа больных с дофаминрезистентными опухолями. Экспериментальные исследования обнаруживают в пролактиномах высокую экспрессию рССТ1 мРНК и значительно большую экспрессию рССТ5 мРНК по сравнению с рССТ2. Установлено, что экспрессия рССТ5 коррелирует со степенью ингибирования секреции ПРЛ как ССТ-14, так и ССТ-28. Показано, что преимущественно аналоги рССТ2 ингибируют выделение СТГ, тогда как аналоги рССТ5 блокируют главным образом секрецию ПРЛ. При комбинированном влиянии на рССТ2 и рССТ5 может возникать частичное дополнительное ингибирующее действие на секрецию как СТГ, так и ПРЛ в смешанных опухолях.

Назначение аналогов ССТ подавляет секрецию ТТГ у более чем 90% больных с ТТГ-секретирующими опухолями с нормализацией уровня тиреоидных гормонов у 75% из них [9]. Эффективностью аналогов ССТ у больных с ТТГ-секретирующими опухолями зависит как от наличия рССТ в опухо-

левых клетках [7], так и от способа введения препарата и концентрации в плазме ССТ [25]. Во многих исследованиях показано, что введение аналогов ССТ больным с ТТГ-секретирующими опухолями приводило к снижению уровня ТТГ, свободного T_4 и T_3 до нормальных значений, и длительная терапия поддерживала эутиреоз у всех больных [8].

Гастроэнтеропанкреатические НЭО — редко встречающиеся и медленно прогрессирующие. Они клинически классифицируются на функционально активные и неактивные опухоли. Функционально активные опухоли продуцируют и секретируют пептидные гормоны и амины которые вызывают специфические синдромы: карциноидный (карциноиды), синдром Золлингера—Эллисона (гастронома), гипергликемию (глюкагонома), интенсивную диарею (ВИПома) (табл. 3). НЭО могут быть разделены на 2 группы: 1) спорадические НЭО, которые более часто диагностируются при синдромах, вызванных избыточной секрецией гормонов или аминов функционирующими опухолями (язвенная болезнь, гипогликемия, водянистая диарея) или при наличии абдоминального синдрома, вызванного гормонально-неактивными опухолями; 2) опухоли в структуре синдромов множественной эндокринной неоплазии.

Одной из наиболее часто встречающихся опухолей диффузной нейроэндокринной системы является карциноид, секретирующий в больших количествах серотонин, реже брадикинин, 5-гидрокситриптофан, простагландины, ВИП и гистамин, что приводит к развитию карциноидного синдрома. Клинически он проявляется приливами, гиперемией, бронхоспазмом, диареей, поражением клапанов сердца (трикуспидальная недостаточность в результате фиброза), к которым приводит избыток серотонина и простагландинов. Пеллагроподобное поражение кожи обусловлено дефицитом триптофана.

Маркером карциноидной опухоли является повышенная экскреция 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), которая является метаболитом серотонина.

Другие более редко встречающиеся опухоли (глюкагонома, гастронома, ВИПома, соматостатинома) — злокачественные опухоли с медленным

ростом. При их выявлении метастазы обнаруживаются у 60—80% больных.

Общей особенностью НЭО является способность экспрессировать рССТ, секретировать пептиды, нейроамины (гиперпродукция которых может приводить к формированию клинических синдромов), а также хромогранины. Опухоли диффузной нейроэндокринной системы имеют различный злокачественный потенциал и, как правило, резистентны к химио- и лучевой терапии. Хотя первичное лечение этих опухолей хирургическое, полное удаление метастазирующей опухоли и контроль ее симптомов достигается не всегда. Если хирургическая помощь невозможна или неэффективна, то требуется альтернативная терапия, способная контролировать клиническую симптоматику гиперсекреции гормонов. Медикаментозное лечение НЭО включает в себя химиотерапию, аналоги ССТ и α -интерфероны.

Достаточно высокая экспрессия рССТ2 и рССТ5 в НЭО, а также антипролиферативный эффект аналогов ССТ, заключающийся в прямом цитотоксическом действии препаратов на опухоль при взаимодействии с рССТ, блокировании секреции гормонов, аминов и факторов роста, угнетении образования сосудов, питающих опухоль (неоваскуляризации), делает возможным применение аналогов ССТ, прежде всего при карциноидах, ВИПомах, инсулиномах, глюкагономах, гастриномах [13].

Эффективность современных пролонгированных аналогов ССТ в контроле приливов и диареи у больных с карциноидным синдромом, изнурительных симптомов при ВИПомах, глюкагономах составляет 60—70%, что улучшает качество жизни больных с этой тяжелой патологией [32]. Антипролиферативный эффект в виде уменьшения опухоли наблюдается у 10—20% больных с гастроэнтеропанкреатическими опухолями (ГЭП) [18], стабилизация объема опухоли — у 30—70% больных при лечении от нескольких месяцев до 2—3 лет [5].

По данным клинических исследований, противоопухолевый эффект аналогов ССТ со стабилизацией заболевания достигается у 50—60% больных с прогрессирующими НЭО [4]. Низкая степень опухолевого роста перед лечением, вероятно, является предиктором хорошего ответа на аналоги ССТ.

Одно из проведенных в последние годы проспективных рандомизированных исследований, сравнивавших антипролиферативный эффект ланреотида, α -интерферона и их комбинации у больных с метастатическими ГЭП-опухолями, показало одинаковый эффект изученных средств как при монотерапии, так и в комбинации [15]. Антипролиферативный эффект ланреотида и α -интерферона не различался у пациентов с функционирующими и нефункционирующими опухолями.

К. Imtiaz и соавт. [22] наблюдали регресс метастазов в печень карциноида тонкого кишечника при лечении октреотидом. М. Rohaizak и J. Farndon [31] при изучении эффективности ланреотида у 10 больных с неоперабельными карциноидными опухолями отметили улучшение общего самочувствия больных и незначительное уменьшение экскреции в суточной моче 5-ГИУК без значимого уменьшения размеров опухоли. Лучшие результаты были получены

при более продолжительной первичной терапии (6 мес) у 39 больных с неоперабельными карциноидными опухолями: исчезновение приливов наблюдалось у 39% больных, уменьшение диареи и снижение более чем на 50% экскреции 5-ГИУК — у 42%, а также отмечено отсутствие прогрессирования опухоли (объем исходно составлял 38,4 см², через 3 мес — 26,0 см², через 6 мес — 30,9 см²) [33].

У 55 больных с верифицированными гастроинтестинальными опухолями (у 48 — карциноидная опухоль, у 6 — гастринома, у 1 — ВИПома) лечение ланреотидом (30 мг 1 раз в 14 дней в течение 6 мес) привело к улучшению симптоматики (редукция > 50%) у 38% больных с карциноидом и у 67% — с гастриномой; нормализации опухолевых маркеров у 2 больных, снижению (> 50%) — у 19, отсутствию изменений у 19; уменьшению размеров опухоли у 2, стабильному состоянию у 25, прогрессированию у 4 больных [45].

Таким образом, назначение аналогов ССТ больным с нейроэндокринными ГЭП-опухолями может приводить к подавлению продукции биологически активных веществ, секретлируемых опухолью, устранять клинические проявления опухолевой гиперсекреции пептидов и нейрогормонов, улучшать качество жизни, уменьшать размеры первичной опухоли и ее метастазов, увеличивать продолжительность жизни больных.

По данным одного исследования, в 50% всех карцином предстательной железы (КПЖ) были выявлены нейроэндокринные клетки с морфологическими характеристиками от аденокарциномы до слабо дифференцированной карциномы. Предварительные данные свидетельствуют о возможной эффективности аналогов ССТ при КПЖ, поскольку они экспрессируют различные подтипы рССТ и при лечении снижается уровень хромогранина А [29].

Сцинтиграфия с октреотидом, меченным ¹¹¹In (октреоскан), позволяет не только определить локализацию первичной опухоли, наличие метастазов (что необходимо для решения вопроса о хирургическом или медикаментозном лечении), но и установить наличие рСТТ, что позволяет прогнозировать эффективность лечения аналогами ССТ.

Так, у больных с гастриномой чувствительность сцинтиграфии с октреотидом достигает 58% (по сравнению с 9—48% при использовании стандартных методов), при этом метастазы в печень удается выявить у 92% больных (при КТ — у 42—62%, при МРТ — у 71%). Метод позволяет дифференцировать печеночные метастазы НЭО от других очаговых образований печени (таких, как гемангиомы) [24].

Сцинтиграфия с октреотидом позволяет также диагностировать опухоли, не визуализирующиеся другими методами (например, карциноид бронхов с эктопической продукцией АКТГ или кортиколиберина — КРГ) [19], а также некоторые неэндокринные опухоли (в частности, опухоли головного мозга, прежде всего менингиому) и может использоваться с дифференциально-диагностической целью в дополнение к КТ или МРТ [41].

Карцинома из клеток Меркеля (Merkel Cell Carcinoma) — редкая НЭО кожи с высокой степенью рецидивирования, увеличением лимфатических уз-

лов и отдаленными метастазами. При скintiграфии с октреосканом обнаружение рССТ предполагает лучший терапевтический эффект аналогов ССТ [14], что также справедливо для некоторых случаев дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) [36]. По данным А. Chrisoulidou и соавт. [10], 62,5% больных с ДРЩЖ имели позитивные результаты при скintiграфии с октреосканом, а у 3/5 таких больных были выявлены дополнительные фокусы рака, не установленные при скintiграфии со ^{131}I .

Таким образом, в последние 10 лет достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении НЭО, главным образом за счет молекулярно-биологической характеристики рССТ и внедрения в практическое здравоохранение пролонгированных аналогов ССТ.

Рецепторная скintiграфия с радиоактивно-меченными аналогами ССТ на сегодняшний день является основным методом обследования и последующего наблюдения больного с ГЭП-опухолями благодаря высокой чувствительности этой технологии для установления первичной опухоли и ее метастазов, а также способности выявлять поражения, которые не идентифицировали другими методами. Клинические исследования эффективности аналогов ССТ при ГЭП-опухолях показали их способность редуцировать клинические симптомы гормональной гиперсекреции и уменьшать или стабилизировать опухолевый рост, что приводит к улучшению качества жизни больных. Хотя терапия аналогами ССТ не способна излечивать ГЭП-опухоли, их раннее назначение в комбинации с хирургическим лечением может приводить к уменьшению опухолевой массы и метастазов.

Несмотря на достаточно высокую эффективность имеющихся аналогов ССТ в лечении опухолей, секретирующих СТГ, адекватного контроля акромегалии не достигается примерно у 40% больных, что, вероятно, обусловлено вариабельностью экспрессии подтипов рССТ на мембранах клеток опухолей (в опухолях, частично или полностью резистентных к существующим аналогам ССТ, уровни мРНК рССТ2 оказались ниже наряду с более высокой экспрессией рССТ5, рССТ1 и рССТ3). Недавно с помощью методов иммуногистохимии рССТ3 были выявлены в большинстве феохромоцитом (90%), тогда как рССТ2 — только в 22%, что дает основание предположить возможную эффективность аналогов рССТ1—рССТ3 при комплексном лечении феохромоцитомы [47].

Наличие различных подтипов рССТ в опухолях привело к синтезу субстанций, тропных как к рССТ2, так и к рССТ5, а также ко всем подтипам рССТ. Кроме того, учитывая полученные экспериментальные и клинические данные, осуществлен синтез веществ, сочетающих в себе структурные элементы ССТ и D_2 -агонистов дофамина (ВМ 23А387), а также цитостатиков.

Аналоги ССТ нового поколения, кроме препаратов, имеющих высокую аффинность к рССТ2 (октреотид, ланреотид, ВМ 23023, 23190 и 23197), представлены группой с повышенной связывающей аффинностью к рССТ5 (ВМ 23268 и 23052) и

к рССТ подтипов 1, 2, 3 и 5 (SOM-230) (универсальные аналоги ССТ) [21, 40].

Новые аналоги ССТ, возможно, будут эффективны при различных типах НЭО с тотальной или частичной резистентностью к существующим аналогам ССТ, а введение в практическое здравоохранение РФ ССТ-скintiграфии (октреоскан) улучшит диагностику редко встречающихся НЭО и отбор больных для лечения аналогами ССТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орел Н. Ф., Лопаткина Т. Н. // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 28—32.
2. Abe T., Ludecke D. // J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145, N 2. — P. 137—145.
3. Ambrosio M., Franceschetti P., Bondanelli M. et al. // Metabolism. — 2002. — Vol. 51, N 3. — P. 387—393.
4. Aparicio T., Ducreux M., Baudin E. et al. // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37, N 8. — P. 1014—1019.
5. Arnold R., Wied M., Behr T. H. // Exp. Opin. Pharmacother. — 2002. — Vol. 3, N 6. — P. 643—656.
6. Ashwell S., Bevan J., Edwards O. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 4. — P. 473—480.
7. Bertherat J., Brue T., Enjalbert A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 540—546.
8. Caron P., Arlot S., Bauders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2849—2853.
9. Chanson P., Weintraub B., Harris A. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 236—240.
10. Chrisoulidou A., Pazaitou K., Drimonitis A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 108.
11. Coalo A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2779—2786.
12. de Herder W., Hofland L., van der Lely A., Lamberts S. // Endocr. Relat. Cancer. — 2003. — Vol. 10, N 4. — P. 451—458.
13. Drange M., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3104—3109.
14. Durani B., Klein A., Henze M. et al. // Br. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 148, N 6. — P. 1135—1140.
15. Faiss S., Pape U., Bohmig M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21, N 14. — P. 2689—2696.
16. Ferone D., Pivonello R., Van Hagen P. et al. // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. 1056—1066.
17. Filippella M., Somma C., Ferrara G. et al. // Abstracts of 6-th European Congress of Endocrinology. — 2003. — Abstract Book. — P. 1060.
18. Froidevaux S., Eberle A. // Biopolymers. — 2002. — Vol. 66, N 3. — P. 161—183.
19. Gomez Merino E., Martinez A., Pozo J. et al. // An. Med. Interna. — 2003. — Vol. 20, N 1. — P. 52.
20. Hofland L., Lamberts S. // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. S31—S36.
21. Hofland L., van der Hoek J., van Koetsveld P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1577—1585.
22. Imtiaz K., Monteith P., Khaleeli A. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 755—758.
23. Jaquet P., Ouafik L., Saveanu A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 9. — P. 3268—3276.
24. Krausz Y., Bar-Ziv J., de Yong R. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, N 1. — P. 66—70.
25. Kuhn J., Arlot S., Lefebvre H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 4. — P. 1487—1491.
26. Lamberts S., de Herder W., Hofland L. // Trends Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 13, N 10. — P. 451—457.
27. Lombardi G., Colao A., Marzullo P. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 25, N 11. — P. 971—976.
28. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054—4058.
29. Mosca A., Berruti A., Dogliotti L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 524.
30. Nielsen S., Møllekjaer S., Rasmussen L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 430—437.
31. Rohaizak M., Farndon J. // Aust. N. Z. J. Surg. — 2002. — Vol. 72, N 9. — P. 635—638.
32. Rubello D., Rufini V., De Carlo E. et al. // Minerva Endocrinol. — 2003. — Vol. 28, N 4. — P. 259—296.
33. Ruzniewski P., Ducreux M., Chayvialle J. et al. // Gut. — 1996. — Vol. 39, N 2. — P. 279—283.

34. Shimon I. // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 265—270.
35. Smith M., Maggi M., Orlando C. // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S78—S85.
36. Stokkel M., Reigman H., Verkooijen R., Smit J. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 129, N 5. — P. 287—294.
37. Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72, N 10. — P. 893—900.
38. Theodoropoulou M., Stalla G., Pagotto U. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 214.
39. Tsagarakis S., Christoforaki M., Gianopoulou H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4754—4758.
40. van der Hoek J., de Herder W., Feelders R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 638—645.

41. van der Lely A., de Herder W., Krenning E., Kwekkeboom D. // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 307—311.
42. van Thiel S., Romijn J., Biermasz N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 4. — P. 489—495.
43. Vitale G., Pivonello R., Ferone D. et al. // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S55—S59.
44. Wasko R., Jankowska A., Kotwicka M. et al. // Neuroendocrinol. Lett. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 334—338.
45. Wymenga A., Eriksson B., Salmela P. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 4. — P. 1111—1117.
46. Zatelli M., Piccin D., Tagliati F. et al. // Itinerary for ENDO: 84-th Annual Meeting. — 2002. — P. 2—142.
47. Zatelli M., Piccin D., Bondanelli M. et al. // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol. 35, N 6. — P. 349—354.

Поступила 11.06.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.357.03:618.173].015.42

Н. Ю. Жушева, Л. Я. Рожинская, Н. С. Крыжова

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

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

Липиды плазмы крови представлены в основном холестерином (ХС) и триглицеридами (ТГ). ХС имеет сложное гетероциклическое стероидное ядро и выполняет следующие физиологические функции. Во-первых, он является пластическим материалом, так как представляет собой обязательный структурный компонент любых клеточных мембран, обеспечивающий их стабильность. Во-вторых, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в тонкой кишке. В-третьих, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), а также половых гормонов (эстрогенов, андрогенов) [3, 6].

ТГ представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. В зависимости от количества двойных связей жирные кислоты могут быть насыщенными (нет двойных связей), моновенасыщенными (1 связь) и полиненасыщенными (2 связи и более). ТГ являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. По своей энергетической ценности жирные кислоты вдвое превосходят глюкозу и другие моносахариды. Функция ТГ (и жирных кислот) как пластического материала заключается в их способности аккумулироваться в жировых депо [3, 6].

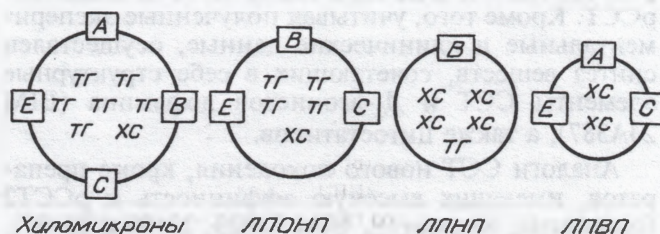
ХС и ТГ являются гидрофобными соединениями, нерастворимыми в воде и плазме крови. Они могут переноситься с током крови только в составе белково-липидных комплексов — липопroteидов (ЛП), которые представляют собой сферические частицы, имеющие электрический заряд. Наружный слой ЛП образуют белки — апопротеиды, или апо, а ядро ЛП составляют липиды — ХС и ТГ. Выделяют 4 основных класса ЛП, различающихся по размеру, удельному весу (плотности), подвижности при электрофорезе, содержанию ХС и ТГ и составу

апопротеидов: хиломикроны — ХМ, ЛП очень низкой плотности — ЛПОНП, ЛП низкой плотности — ЛПНП и ЛП высокой плотности — ЛПВП (см. рисунок) [3].

Аполипопротеиды выполняют 3 основные функции: растворяют эфиры ХС и ТГ при взаимодействии с фосфолипидами; активируют ферменты, участвуют в метаболизме ЛП; определяют место захвата и скорость деградации ХС при связывании с рецепторами на поверхности клеток. Аполипопротеиды семейства А — это основные белковые компоненты ЛПВП. Апопротеид В отличается молекулярной массой. АпоВ100 обнаруживается главным образом в ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. Апопротеид С является основным компонентом ЛПОНП. Он активирует липопroteинлипазу [5, 6, 34].

ХМ имеют наименьшую плотность и наибольший размер. Основная их функция — перенос пищевых ТГ из кишечника, где происходит их всасывание в кровяное русло. Они не могут проникать внутрь сосудистой стенки из-за своих больших размеров и, следовательно, не принимают активного участия в атерогенезе [5, 6, 34].

ЛПОНП образуются в печени как побочный продукт при липолизе ХМ. Их функция — доставка эндогенных ТГ периферическим тканям, где под воздействием липопroteинлипазы происходит их расщепление. В результате липолиза ЛПОНП и



Классы ЛП [3].