

ГНО без морфологического диагноза при нормальных значениях кортизола и альдостерона обнаружено высокое содержание ДГЭА-С, что указывает на гормональную активность объемного образования надпочечников. Резкое изменение соотношения ДГЭА-С/кортизол (у данных пациентов $25-40$ при норме $4,5 \pm 1$), их дисбаланс могут сказаться на состоянии иммунной системы. Хорошо известно активирующее влияние ДГЭА на иммунную систему, тогда как кортизол является иммуносупрессором.

Наличие в ткани так называемых ГНО ферментных систем стероидогенеза [10] дает основание предполагать, что в них протекают процессы биосинтеза стероидов. В то же время опухоль в той или иной степени может оказывать влияние на прилегающие ткани, модулируя в них интенсивность стероидогенеза, и (или) вызывать ответную реакцию со стороны второго надпочечника. Совокупность этих факторов, их выраженность и соотношение могут вызывать определенные сдвиги в системе стероидогенеза. В то же время регистрация этих изменений по содержанию стероидов в периферической крови недостаточно информативна из-за значительного размаха нормальных колебаний уровня исследуемых гормонов, индивидуальных особенностей возрастной динамики надпочечниковых андрогенов и предшественников, а также скорости их метаболического клиренса. Для решения вопроса о характере гормональной активности обнаруживаемых объемных образований надпочечников, помимо определения уровней кортизола и альдостерона, необходимо анализировать содержание кортикостерона и надпочечниковых андрогенов ДГЭА и ДГЭА-С. Все это указывает на условность диагноза ГНО и свидетельствует о гетерогенности их природы.

Выводы

1. У пациентов с гормонально-неактивной светлоклеточной аденомой надпочечника и пациентов с ГНО без морфологического диагноза различия в

среднем содержании кортизола, альдостерона, 11-дезоксикортизола, 17 α -гидроксипрогестерона, 17 α -гидроксипрегненолона отсутствуют.

2. У больных с ГНО сохраняется нормальная суточная динамика всех исследованных стероидов, за исключением 17 α -гидроксипрегненолона. У пациентов с диагнозом ГНО (как в группе с морфологически верифицированным диагнозом светлоклеточной аденомы, так и у пациентов без морфологического диагноза) содержание 17 α -гидроксипроизводного прегненолона в вечернее время снижается лишь на 20—37% в отличие от 62% в контрольной группе.

3. Для дифференциальной диагностики гормонально-активных опухолей и ГНО надпочечников необходимо расширить спектр анализируемых гормонов с включением определения уровня кортикостерона, ДГЭА и ДГЭА-С наряду с общепринятыми маркерами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abecassis M., McLoughlin M. J., Langer B., Kudlow J. E. // *Am. J. Surg.* — 1985 — Vol. 149. — P. 783—788.
2. Ambrosi B., Peverelli S., Passini E. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 132. — P. 422—428.
3. Copeland P. M. // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 98. — P. 940—945.
4. Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Vorontsov B. I. et al. // *Proceedings of the 5th Symposium on the Analysis of Steroids.* — Czombachey, 1993. — P. 407—426.
5. Gross M. D., Shapiro B. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1993. — Vol. 77. — P. 855—888.
6. Hedeland H., Ostberg G., Hofkelt B. // *Acta Med. Scand.* — 1967. — Vol. 184. — P. 211—214.
7. Jaresch S., Kornely E., Kley H. K., Schlaghecke R. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1992. — Vol. 74. — P. 685—689.
8. McLeod M., Thompson N., Gross M. et al. // *Am. Surg.* — 1990. — Vol. 56. — P. 398—403.
9. Osella G., Terzolo M., Borreta G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1994. — Vol. 79. — P. 1532—1539.
10. Racz K., Pinet F., Marton T. et al. // *Ibid.* — 1993. — Vol. 77. — P. 677—681.
11. Reincke M., Niekke J., Krestin G. P. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 75. — P. 826—833.
12. Ross N. S., Aron D. C. // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 323. — P. 1401—1405.

Поступила 20.12.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000
УДК 615.31:547.495.9].03:616-056.52

И. И. Дедов, С. А. Бутрова, Б. П. Мищенко, Ф. Х. Дзгоева

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА (СИОФОР®) У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ТИПОМ ОЖИРЕНИЯ

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

Проведено исследование, целью которого было сравнение эффективности различных методов лечения больных с абдоминальным типом ожирения и дислипидемией на стадии доклинических проявлений осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Одна группа больных (13 человек) получала только монотерапию диетой, другая (19 человек) — комбинированную терапию диетой и метформином: суточная доза препарата составляла 1000 мг. Длительность исследования — 6 мес. Контроль антропометрических, биохимических и гормональных параметров проводили у всех пациентов в начале и в конце исследования, у части больных — через 3 мес лечения. Анализ полученных данных показал, что применение метформина представляется рациональным в комплексе с традиционными методами лечения, так как оказывает воздействие на различные факторы, определяющие суммарный риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения.

The aim of this study was to compare the efficiency of various methods of treating patients with abdominal obesity and dyslipidemia at the stage of preclinical manifestation of cardiovascular complications. One group (13 pts) was treated by diets, the other (19 pts) by diet and metmorphine in a daily dose of 1000 mg. The duration of study was 6 months. Anthropometric, biochemical, and hormonal values were checked up in all patients at the beginning and end of therapy and in some patients after 3 months of treatment. The results indicate that metmorphine in combination with traditional therapy is a rational treatment affecting various factors determining the summary risk of cardiovascular diseases in patients with abdominal obesity.

Динамика антропометрических показателей на фоне лечения

Показатель	Комбинированная терапия		Монотерапия диетой	
	начало терапии	через 3 мес	начало терапии	через 3 мес
Масса тела, кг	111,05 ± 15,35	106,50 ± 15,96	117,58 ± 7,95	106,85 ± 15,79*
ИМТ, кг/м ²	36,75 ± 3,37	35,61 ± 3,75	38,52 ± 2,87	34,64 ± 2,63**
ОТ, см	110,45 ± 8,03	104,46 ± 8,17*	119,96 ± 12,2	107,40 ± 11,67*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями.

ства жира), быстроусвояемых углеводов и холестерина (до 250—300 мг/сут), увеличением содержания в рационе продуктов с высоким содержанием клетчатки. 13 пациентам была назначена только гипокалорийная диета, остальным 19 — комбинированная терапия (диетотерапия и сиофор в дозе 500 мг 2 раза в день). В течение 1-й недели препарат назначали по 500 мг ежедневно на ночь.

Сиофор назначали больным с высоким риском ССЗ (семейная предрасположенность к ИБС и СД 2, курение, артериальная гипертензия) при абсолютном отсутствии противопоказаний к назначению препарата. В эту группу были включены 7 пациентов, у которых ранее монотерапия гипокалорийной диетой, несмотря на снижение массы тела, не привела к улучшению показателей липидного обмена и уменьшению гиперинсулинемии.

Дизайн исследования включал в себя, помимо начального и заключительного (через 6 мес) обследования всех пациентов с определением вышеуказанных параметров, еще и промежуточное (через 3 мес лечения) обследование 10 пациентов, получавших комбинированную терапию, и 8 — только монотерапию.

Перед назначением метформина, а также через 3 и 6 мес приема препарата у пациентов определяли содержание лактата в плазме. Статистическую обработку результатов, выраженных в виде $M \pm \sigma$, проводили по методу вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При сравнительной оценке исходных антропометрических данных и характерных метаболических нарушений в основном достоверных различий в обеих группах пациентов не найдено, кроме ОТ (в группе комбинированной терапии показатели ОТ

были достоверно ниже ($p < 0,02$) по сравнению с группой монотерапии).

Исходные антропометрические и метаболические характеристики больных обеих групп (табл. 1, 2) свидетельствуют о наличии у пациентов гиперинсулинемии и дислипидемических нарушений.

Как видно из табл. 1, через 3 мес лечения у больных, получавших только диетотерапию, достоверно снизились масса тела (на 10,9%; $12,8 \pm 6,1$ кг), ИМТ (на 10,1%), ОТ (на 8,7%; $10,7 \pm 6,5$ см). Наблюдалось улучшение показателей липидного спектра крови: уровень ОХС в среднем снизился на 10,44%, ХС ЛПНП — на 13,12%, коэффициент атерогенности — на 16,11%, ТГ — на 24,19%, отмечалось также снижение содержания ХС ЛПВП на 4,32%. Значительного снижения базальной инсулинемии не отмечено (7,2%), соотношение глюкозы с инсулином увеличилось на 14,7%.

У больных, получавших комбинированную терапию, антропометрические показатели уменьшились, но не столь существенно, как в предыдущей группе. Масса тела снизилась в среднем на 4,1% ($5,7 \pm 5,08$ кг), ИМТ — на 3,1%, ОТ — на 5,4% ($7,4 \pm 4,7$ см). Эта динамика обусловлена, вероятно, включением в данную группу пациентов, соблюдавших ранее диетотерапию, которая способствовала снижению массы тела, и к периоду включения в исследование эти пациенты находились в фазе стабилизации массы тела.

Обращает на себя внимание более значимое улучшение показателей липидного обмена в группе лиц, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группой пациентов, получавших только диетотерапию. Как видно из табл. 2, уровень ОХС снизился в среднем на 16,23%, ХС ЛПНП — на 19%, коэффициент атерогенности — на 21,68%, ТГ — на 18,7%. В отличие от больных, получавших монотерапию диетой, у пациентов данной группы отмечалось повышение содержания ХС ЛПВП на

Таблица 2

Динамика инсулина и биохимических показателей на фоне лечения

Показатель	Комбинированная терапия		Монотерапия диетой		Норма
	начало терапии	через 3 мес	начало терапии	через 3 мес	
Инсулин О', мЕд/мл	28,33 ± 10,64	23,47 ± 13,53*	26,4 ± 11,5	24,5 ± 10,9	3,2—17,8
Гликемия О', ммоль/л	5,25 ± 0,4	5,23 ± 0,39	5,19 ± 0,57	5,27 ± 0,3	До 5,5
Гликемия I20, ммоль/л	6,44 ± 1,9	5,34 ± 1,9	6,06 ± 1,95	5,97 ± 2,58	До 7,2
Глюкоза/инсулин	3,74 ± 1,34	5,04 ± 2,47	4,24 ± 2,16	4,89 ± 2,21	Выше 6
ОХС, ммоль/л	5,96 ± 0,83	4,99 ± 0,86**	6,39 ± 1,4	5,73 ± 1,33	< 5,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97 ± 0,15	0,99 ± 0,3	0,96 ± 0,09	0,92 ± 0,17	> 1,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,03 ± 0,75	3,17 ± 0,65**	4,6 ± 1,24	4,01 ± 1,35	< 3,0
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	4,25 ± 0,87	3,33 ± 0,69**	5,02 ± 1,55	4,21 ± 1,38	< 3
ТГ, ммоль/л	2,26 ± 1,0	1,83 ± 1,05	2,95 ± 0,86	2,24 ± 1,17	< 2,0

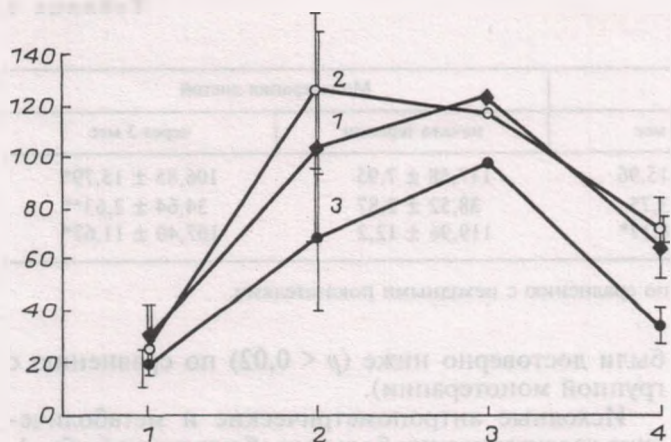


Рис. 1. Динамика секреции инсулина на фоне диетотерапии.

1 — начало лечения; 2 — через 3 мес диетотерапии; 3 — через 6 мес диетотерапии. Здесь и на рис. 2: по осям абсцисс — время взятия крови после нагрузки глюкозой: 1 — 0 мин; 2 — 30 мин; 3 — 60 мин; 4 — 120 мин; по осям ординат — содержание инсулина (в мЕд/л).

1,3%. Базальная инсулинемия снизилась на 17,27%, а соотношение глюкозы с инсулином увеличилось на 34,84%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что через 3 мес комбинированная терапия в большей степени улучшает чувствительность тканей к инсулину (по уровню базального инсулина и соотношению глюкозы с инсулином) и способствует значительному снижению гиперлипидемии.

Результаты обследования больных через 6 мес лечения показали, что тенденции к снижению и нормализации антропометрических и метаболических показателей сохранилась в обеих группах. Улучшились показатели липидного обмена и снизилась гиперинсулинемия у больных на фоне монотерапии диетой, отмечено снижение массы тела и массы висцеральной жировой ткани (подтвержденное уменьшением ОТ); уровень ОХС в среднем составил $5,47 \pm 1,2$ ммоль/л, ХС ЛПВП — $1,0 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС ЛПНП — $3,7 \pm 0,97$ ммоль/л, коэффициент атерогенности — $3,89 \pm 1,16$, ТГ — $1,83 \pm 0,68$ ммоль/л ($p < 0,003$), уровень инсулина натощак снизился на 24,48% ($p < 0,005$) по сравнению с исходными показателями, а соотношение глюкозы с инсулином превысило начальные значения на 28,83%. Снизились показатели секреции инсулина на фоне глюкозо-толерантного теста (ГТТ) (рис. 1).

Масса тела в среднем уменьшилась до $103,7 \pm 15,5$ кг ($p < 0,01$), ИМТ — до $33,26 \pm 4,11$ ($p < 0,002$), ОТ — до $104,2 \pm 11,36$ см ($p < 0,004$).

В группе больных, получавших комбинированную терапию, через 6 мес лечения масса тела в среднем составила $103,92 \pm 17,11$ кг, ИМТ — $34,32 \pm 3,67$ ($p < 0,04$), ОТ — $102,84 \pm 9,6$ см ($p < 0,01$).

Показатели липидов, липопротеидов плазмы в основном нормализовались и составили в среднем: уровень ОХС — $5,1 \pm 0,88$ ммоль/л ($p < 0,004$), ХС ЛПВП — $1,06 \pm 0,27$ ммоль/л, ХС ЛПНП — $3,26 \pm 0,75$ ммоль/л ($p < 0,003$), коэффициент атерогенности — $3,24 \pm 0,9$ ($p < 0,001$), ТГ — $1,63 \pm 0,69$ ммоль/л ($p < 0,03$). Уровень инсулина натощак стал ниже исходных показателей на 40,7% ($p < 0,001$) и в среднем составил $16,82 \pm 5,46$ мЕд/мл, а соотношение глюкозы с инсулином увеличилось

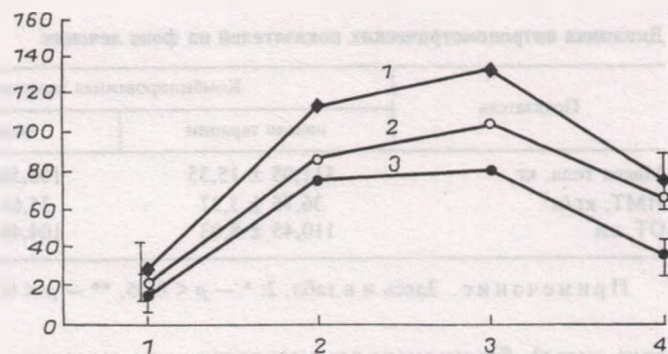


Рис. 2. Динамика секреции инсулина на фоне комбинированной терапии.

1 — начало исследования; 2 — через 3 мес приема метформина; 3 — через 6 мес приема метформина.

до $5,84 \pm 1,67$, превысив начальные показатели на 55,99%. Значительно снизились показатели инсулина на фоне ГТТ (рис. 2), косвенно свидетельствуя о существенном снижении периферической ИР.

Отдельно следует упомянуть о группе пациентов, у которых ранее на фоне диетотерапии не происходило улучшения показателей липидного обмена. Назначение этим больным сиюфора при сопутствующем небольшом снижении массы тела (в среднем 4,3% от начала исследования) привело к существенному улучшению показателей липопротеидов плазмы. Так, если уровень ОХС до лечения составлял в среднем $6,5 \pm 0,83$ ммоль/л, то после лечения — $5,7 \pm 0,3$ ммоль/л, уровень ХС ЛПНП снизился с $4,48 \pm 0,65$ до $3,87 \pm 0,07$ ммоль/л, коэффициент атерогенности — с $4,68 \pm 0,6$ до $3,57 \pm 1,7$, а ТГ — с $2,2 \pm 0,67$ до $1,69 \pm 0,4$ ммоль/л, существенно повысились показатели ХС ЛПВП — с $0,98 \pm 0,09$ до $1,23 \pm 0,6$ ммоль/л.

Положительная динамика наблюдалась и относительно базальной инсулинемии ($29,6 \pm 14,1$ мЕд/мл до лечения и $15,9 \pm 2,5$ мЕд/мл после лечения).

У пациентов с мягкой артериальной гипертензией через 1 мес приема сиюфора отмечалось снижение АД, что впоследствии потребовало снижения доз гипотензивных препаратов. Этот эффект, вероятно, обусловлен воздействием метформина на ИР (один из возможных механизмов повышения АД у больных с АО), подтверждаемым рядом исследований [14].

У большинства больных отмечалась хорошая переносимость препарата: диспептические явления, наблюдаемые у 6 больных в начале исследования, нивелировались в течение 1-й недели приема сиюфора. Уровень лактата в венозной крови оставался в пределах нормальных значений ($1,14 \pm 0,25$ ммоль/л).

Как отмечалось ранее, под влиянием метформина повышается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается глюконеогенез и увеличивается гликогенез в печени, уменьшается всасывание глюкозы в кишечнике [1, 2, 10, 20], что и обуславливает большую эффективность комбинированного лечения по сравнению с монотерапией диетой в воздействии на уровень инсулина и показатели регуляции углеводного обмена. Так, у 4 из 6 пациентов, получающих комбинированное лечение, имеющих НТГ до начала исследования, нор-

мализовалась толерантность к глюкозе, тогда как в группе диетотерапии подобные изменения произошли только у 1 из 4 больных.

Как показали данные нашего исследования, сиофор в сочетании с гипокалорийной диетотерапией способствовал более быстрой нормализации метаболических нарушений, наблюдаемых при АО по сравнению с монотерапией диетой. Это влияние осуществлялось в результате самостоятельного воздействия сиофора на липидный обмен [1, 2, 8, 14, 18, 19] и опосредованного — через уменьшение ИР и гиперинсулинемии (одного из главных звеньев патогенеза дислипидемии при АО).

По данным литературы, сиофор также оказывает влияние на уровень свободных жирных кислот (одного из патогенетических компонентов дислипидемии при АО), снижая обмен свободных жирных кислот и их окисление [20]. Таким образом, сиофор воздействует на всю совокупность корректируемых факторов, определяющих суммарный риск СД 2 и ССЗ.

Как свидетельствуют данные клинических наблюдений, данные литературы и результаты наших собственных наблюдений, применение лишь немедикаментозной терапии у больных с АО и дислипидемией не всегда приводит к снижению системной гиперинсулинемии, нормализации или улучшению показателей углеводного и липидного обмена. В связи с этим рациональным представляется применение метформина в комплексе с традиционными немедикаментозными методами лечения у пациентов с АО и высоким суммарным риском ССЗ, поскольку лечение таких больных должно быть направлено не столько на нормализацию массы тела, сколько на устранение таких факторов риска, как ИР, гиперинсулинемия и гиперлипидемия. Препарат также показан пациентам с АО, если диетотерапия в течение 6 мес не привела к улучшению метаболических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова И., Игнатова Н., Рейдис И. // Клин. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 3–27.
2. Старостина Е. // Новый мед. журн. — 1998. — № 1. — С. 3–11.
3. Assmann G., Cullen P., Schulte H. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — Suppl. A. — P. 3–11.
4. Avignon A., Baegner C., Mariano-Goulart D. et al. // Int. J. Obesity. — 1999. — Vol. 23. — P. 512–517.
5. Brochier M., Arwidson P. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — Suppl. A. — P. 45–52.
6. Caro J. // J. Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691–696.
7. Crave J., Fimbel S. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 80. — P. 2057–2069.
8. De Fronzo R., Barzilai N., Simonson D. // Ibid. — 1991. — Vol. 73. — P. 1294–1301.
9. Despres J., Moorjani, Lupien P. et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10, N 4. — P. 497–511.
10. Fendri S., Debussche X., Pue H. et al. // Deabete and Metab. — 1999. — Vol. 19. — P. 245–249.
11. Ferrannini E. // Metabolism. — 1995. — Vol. 44, N 9. — Suppl. 3. — P. 15–17.
12. Friedwald W. T., Levy R. J., Fredrickson D. S. // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499–502.
13. Gensini G., Comeglio M., Colella A. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19. — Suppl. A. — P. 53–61.
14. Giugliano D., De Rosa N. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, N 9. — P. 1387–1390.
15. Hanefeld M., Leonhardt W. Das Metabolische Syndrome. — Dresden, 1996.
16. Juhan-Vague I., Alessi M. C. // Thrombos. and Haemostas. — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 656–660.
17. Kissebah A. // Diabetes Rev. — 1997. — Vol. 5, N 1. — P. 8–20.
18. Nestler J. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 78. — P. 549–554.
19. Pentikainen P., Voutilainen E., Aro A. et al. // Ann. Med. — 1990. — Vol. 22. — P. 307–312.
20. Perriello G., Misericordia P., Volpi E. et al. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 920–928.
21. Reaven G. M. // Ibid. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1601.
22. Vague P., Rindnichi A. et al. // Abstract of 30-th Annual Meeting of European Association for the Study of Deabetes. — Düsseldorf, 1994. — P. 62.
23. Wood D., Backer G. et al. Together with members of the Task Force, Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice (Summary of the recommendation of the Second Joint Task Force of the Joint European and other Societies on Coronary Prevention). — Atherosclerosis, 1998.

Поступила 02.03.00

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© М. И. НЕЙМАРК, А. П. КАЛИНИН, 2000

УДК 617.58-02:616.379-008.64]-08-039.72

М. И. Неймарк, А. П. Калинин

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ "ОСЛОЖНЕННОЙ" ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Алтайский государственный медицинский университет, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

К наиболее тяжелым осложнениям сахарного диабета, являющимся частой причиной инвалидизации и смертности пациентов, относятся поражения нижних конечностей. Синдром диабетической стопы — комплекс ее анатомо-физиологических изменений, развивающийся как осложнение сахарного диабета и обусловленный диабетической нейропатией, ангиопатией, остеоартропатией и возникновением гнойно-некротических процессов. Этот синдром осложняет течение сахарного диабе-

та почти у 25% пациентов. Риск возникновения гангрены нижних конечностей у этих больных в 20 раз выше, а их ампутация производится в 15–40 раз чаще, чем в общей популяции [5].

В патогенезе синдрома диабетической стопы главную роль играют 3 фактора — нейропатия, поражение артерий нижних конечностей, инфекция. В зависимости от преобладания того или иного фактора выделяют 3 клинические формы заболевания: нейропатическую, ишемическую и смешан-