- 7. Diamond J. R., Karnovsky M. J. // Renal. Physiol. Biochem.
- 1986. Vol. 9. P. 366-374. 8. Floege J., Eng E., Young B. A. // Kidney int. 1993. Vol. 34. P. 638-641.
- Gambaro G., Cavazzana A. O., Luzi P. // Ibid. 1992. Vol. 25. P. 376—382.
- 10. Gambaro G., Venturini A. P., Noonan D. M. // Ibid. 1994. Vol. 46. - P. 797-806.
- 11. Kofoed-Enevoldsen A. // Diabet. Metab. Rev. 1995. -
- Vol. 11. P. 137—160. 12. Lam K. S. L., Chang I. K. R., Janus E. D. // Diabetologia. 1995. Vol. 38. P. 604—609.
- Lunetta M., Sclanitri T. // J. Int. med. Res. 1992. Vol. 20. P. 45-53.
- Mogensen C., Chacharati A., Christensen C. // Uremia Invest.

   1986.
   Vol. 9.
   P. 85-95.

  Mulec H., Johnson S.-A., Bjorck S. // Lancet. 1990.
- Vol. 335. P. 1537—1538.

- Nerlich A., Schleicher E. // Amer. J. Pathol. 1991. Vol. 139 P. 889—899.
  Olson J. L. // Kidney int. 1984. Vol. 25. P. 376—382.
  Oshima Y., Shin K., Koboki K. // Prevention and Treatment of NIDDM / Ed. Y. Goto, T. H. Lee, T. Kaneko. London, 1992. P. 335—336.
- Oshsava H., Yamabe H., Ozawa K. // Nephron. 1988. Vol. 50. P. 66—75.
  Purkerson M. L., Tollefsen D. M., Klahr S. // J. clin. Invest. 1988. Vol. 81. P. 69—74.
- 21. Scandling J. D., Myers B. // Kidney int. 1992. Vol. 41. P. 840—846.
- 22. Tan E. M. L., Dodge G. R., Sorger T. // Lab. Invest. 1991. - Vol. 64. — P. 474—482.

- Tang W. W., Wilson C. B. // J. Amer. Soc. Nephrol. 1992.
  Vol. 3. P. 921—929.
- 24. Vijayagopal P., Ciolino G. P., Radhakrishnamurthy B. // Atherosclerosis. 1992. Vol. 94. P. 135—146.
- 25. Wiegmann T. B., Herrow K. G., Chonko A. M. // Diabetes. -1992. — Vol. 41. — P. 62—67.

Поступила 28.02.96

A. V. Vorontsov, I. I. Dedov, M. V. Shestakova, T. M. Milenkaya, A. P. Knyazeva — GLYCOSAMINOGLYCANES IN THERAPY OF DIABETIC NEPHROPATHY

Summary. Sulodexide, a drug containing glycosaminoglycanes, was used in the treatment of patients with type I diabetes. Along with their effects on the blood clotting system, glycosaminoglycanes are capable of preventing the mesangial prolifera-tion and hyperproduction of extracellular matrix, as well as thickening of the glomerular basal membrane and impairment of its permeability and charge selection. A reliable antiproteinuric effect of the drug was noted, persisting for 6 weeks after it was discontinued; the excretion of protein with the urine reliably decreased in patients with both, microalbuminuria and proteinuria. Moreover, an antiatherogenic effect (a reliable decrease of serum atherogenicity coefficient) of sulodexide was observed. Assessment of the status of the fundus oculi of diabetics treated with sulodexide demonstrated a positive dynamics during therapy in some of the patients with nonproliferative and preproliferative retinopathy; no deterioration as regards the fundus oculi were noted. Hence, addition of sulodexide to combined therapy of patients with diabetic nephropathy is effective and pathogenetically justified.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1996

УДК 618.173-06:616.379-008.641-085.357

С. А. Попков, Н. Т. Старкова, Т. П. Морозова, Ю. В. Волобуева

# О ЛЕЧЕНИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ІІ ТИПА

Кафедра внутренних болезней с курсом эндокринологии и профпатологии (зав. — акад. РАМН Е. И. Соколов) Московского медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) первоначально использовалась для облегчения вегетососудистых проявлений при климактерическом синдроме (в основном таких симптомов, как приливы жара, потливость и др.), что в значительной степени способствовало улучщению качества жизни женщин в постменопаузе [4, 6-8].

В настоящее время в мире ГЗТ применяют около 20 млн женщин, и это число постоянно увеличивается благодаря положительному влиянию данной терапии на атрофические изменения эпителия влагалища и соединительной ткани. ГЗТ способствует поддержанию эластичности ткани, предупреждая дисфункцию мочеполовой системы, улучшает ряд функций головного мозга, предотвращает переломы костей остеопоретического генеза [6, 9-11, 14]. Положительное влияние ГЗТ оказывает и на сердечно-сосудистую систему. В ряде крупных эпидемиологических исследований показано, что ГЗТ в постменопаузе снижает частоту заболеваний сердца на 35-50% в популяции [5, 10, 12, 13]. Предполагают, что защитные свойства эстроген-гестагенной терапии и ее положительный эффект при заболеваниях сердца и сосудов обусловливает несколько механизмов: влияние на спектр липидов и липопротеинов плазмы, антиоксидантный эффект, увеличение коронарного кровотока, уменьщение периферического сопротивления. Отметим, что механизмы защитного действия эстрогенов множественны и не всегда ясны. В настоящее время изучается возможность включения ГЗТ в комплексную терапию коронарных заболеваний. Особенно актуален вопрос о расширении показаний к применению ГЗТ как метода вторичной профилактики у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне эндокринологических нарушений, усугубляющих течение болезни.

Целью настоящей работы явилось обоснование возможности и целесообразности лечения климактерического синдрома у больных ищемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета II типа при компенсированном течении последнего.

#### Материалы и методы

В качестве гормонального препарата использовали эстроген-гестагенный препарат дивина (фирма "Орион", Финляндия): 11 белых таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата, и 10 голубых таблеток, содержащих по 2 мг эстрадиола валерата и 10 мг медроксипрогестерона ацетата, назначали по 1 таблетке ежедневно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом. Препарат назначали 82 женщинам с климактерическим синдромом на фоне ИБС и сахарного диабета II типа при компенсированном течении последнего. Не закончила 12-месячного курса лечения и не прошла контрольные обследования 21 пациентка. Обследована и прошла курс лечения 61 женщина в возрасте от 46 до 57 лет (средний возраст 51,5 ± 0,9 года). Все женщины дали добровольное согласие на обследование и лечение.

ИБС подтверждена клинически и методами функциональной диагностики. На основании проведенного исследования был поставлен диагноз стенокардии напряжения I-II функ-

ционального класса. Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса по Уваровой: у большинства больных наблюдался климактерический синдром средней степени тяжести. Компенсированное течение сахарного диабета подтверждено клинически и лабораторными данными (гликемия натощак не выще 7,8 ммоль/л, после приема пищи не выше 9,0 ммоль/л, отсутствие гликозурии и уровень гликированного гемоглобина не выше 7,5%). У 40 из 61 пациентки сахарный диабет был легкой формы, больные получали только диетотерапию. 21 женщина страдала сахарным диабетом средней тяжести и находилась на терапии пероральными сахарпонижающими препаратами (манинил по î—3 таблетки в день). Для характеристики течения сахарного диабета на фоне лечения использовали следующие показатели: содержание сахара в крови натощак, сахара в крови после приема пищи, гликированного гемоглобина. Все больные проходили обследование у окулиста, гинеколога, терапевта.

### Результаты и их обсуждение

В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии эстрогенов и гестагенов на углеводный обмен [1-3]. Синтетические эстрогены, входящие в состав контрацептивов, приводят к изменениям углеводного обмена у 13-15% здоровых женщин [1]. Вопрос о влиянии на углеводный обмен натуральных эстрогенов недостаточно изучен. Отмечается также и влияние гестагенов на углеводный обмен. Гестагены типа 19-нортестостерона усиливают влияние эстрогенов на углеводный обмен, а гестагены, синтезируемые из 17-гидроксипрогестерона, значительно уменьшают эти изменения [1, 3]. Большинство эстроген-гестагенных препаратов для ГЗТ, применяемых в Европе, состоит из натурального эстрогена эстрадиола валерата и производных 19-нортестостерона. Комбинация эстрогенного и гестагенного компонентов приемлема, что подтверждают результаты проведенного исследования: не было ни одного случая декомпенсации сахарного диабета в течение 12 мес обследования и лечения пациенток (см. таблицу). Через 3 мес лечения уровень сахара в крови натощак составил 7,6  $\pm$  0,3 ммоль/л, через 6 мес —  $6.2 \pm 0.9$  ммоль/л, через 12 мес  $-6.9 \pm 0.7$ ммоль/л, что свидетельствует о компенсации углеводного обмена. Содержание сахара в крови после приема пищи через 3 мес было  $8,6\pm0,5$ ммоль/л, через 6 мес  $-8.1 \pm 0.9$  ммоль/л, через 12 мес —  $7.8 \pm 0.3$  ммоль/л, что также свидетельствует о компенсации заболевания. О длительности компенсации сахарного диабета в течение всего периода исследования свидетельствует содержание гликированного гемоглобина, которое не превыщало 7,5%.

Терапия препаратом дивина способствовала значительному снижению частоты и интенсивности приливов, уменьшению потливости и боли в

Показатели углеводного обмена на фоне 12-месячного курса ГЗТ

Показатель	Период лечения			
	исходные данные	3 мес	6 мес	12 мес
Сахар в крови нато- щак, ммоль/л Сахар в крови после	7,7 ± 0,2	7,6 ± 0,3	6,2 ± 0,9	6,9 ± 0,7
приема пищи, ммоль/л	8,0 ± 0,3	8,6 ± 0,5	8,1 ± 0,9	7,8 ± 0,3
Гликозилированный гемоглобин, %	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,4	7,1 ± 0,4	7,3 ± 0,2

мышцах и суставах (p < 0.001). Следует отметить, что положительная динамика отмечалась уже к концу 3-го месяца исследования, но максимальный терапевтический эффект был получен через 6 мес и сохранялся в течение года наблюдения за пациентками. Препарат уменьщал раздражительность, оказывал положительное действие на концентрацию внимания. Особого внимания заслуживает факт положительного влияния на депрессию: у 24,5% пациенток в результате лечения констатировано полное ее отсутствие, у 49,1% уменьшилась степень выраженности депрессии, у остальных женшин динамики не наблюдалось. Жалобы на сердцебиение предъявляли 42 женщины, у 40 (95,1%) пациенток симптомы учащенного сердцебиения значительно уменьшились. Перед началом терапии 43 (70,4%) из 61 пациентки жаловались на нарушение функции сна: трудное засыпание, пробуждение ночью, беспокойство во время сна и т. д. К концу курса лечения отмечено достоверное снижение этих симптомов у 51.1%, полное их отсутствие у 11,1%, у остальных женщин динамики не наблюдалось. Результаты обследования пациенток свидетельствовали о снижении частоты головной боли на фоне эстроген-гестагенной терапии, хотя жалобы на головную боль часто расцениваются как побочный эф-

Положительная динамика отмечена у больных с трофическими нарушениями урогенитального тракта (атрофия гениталий, сенильный кольпит, диспаурения и т. д.). После окончания курса лечения наблюдалось восстановление атрофированной слизистой оболочки влагалища, что, по-видимому, и являлось основой лечебного эффекта.

У подавляющего большинства женщин в течение 7 дней после прекращения приема таблеток имела место менструальноподобная реакция, наступавшая в среднем на 2—3-й день после прекращения приема препарата и продолжавшаяся 4—5 дней со средней интенсивностью кровотечения.

Следует отметить, что из 21 женщины, не прошедшей 12-месячного курса терапии, 8 прекратили прием препарата из-за негативного отношения к возобновлению циклических кровотечений в постменопаузе, 7 — из-за нежелательных побочных реакций (у 2 пациенток отмечалась тошнота, у 1 выраженное нагрубание молочных желез, у 3 ациклические прорывные кровотечения, у 1 — аллергическая реакция), 6 человек не явились для контрольного обследования.

С целью изучения воздействия препарата на печень определяли уровень ү-глутатионпероксидазы и аланинаминотрансферазы. Не отмечено достоверных отклонений от нормы данных показателей.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что дивина (фирма "Орион", Финляндия) благоприятно влияет на течение климактерического синдрома у больных ИБС на фоне компенсированного течения сахарного диабета II типа, не вызывая ухудшения течения последнего.

## Выводы

1. Лечение климактерического синдрома у больных сахарным диабетом II типа должно пре-

дусматривать назначение ГЗТ. С этой целью может быть использован препарат дивина, который не только облегчает течение климактерического синдрома, но и не вызывает ухудщения течения или декомпенсации сахарного диабета II типа.

2. Препарат дивина может быть рекомендован женщинам с климактерическими расстройствами и сахарным диабетом II типа легкой и средней степени тяжести при компенсированном течении последнего.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. *Мануилова И. А.* Современные контрацептивные средства. М., 1993. С. 195.
- Godsland J., Crook D., Simpson R. et al. // N. Engl. J. Med. 1990. — Vol. 323. — P. 1375—1381.
- Godsland J., Walton C., Stevenson J. // Cardiovascular Disease and HRT. New Perspectives. — New York, 1993. — P. 15— 21.
- 4. Grady D., Rubin C., Pettiti D. et al. // Ann. intern. Med. 1992. Vol. 117. P. 1016—1037.
- Gruchow H. W., Anderson A. J., Barboriak J. J., Sobocinski M. S. // Amer. Heart J. — 1988. — Vol. 115. — P. 954—963.
- Hunter M. S. // Maturitas. 1990. Vol. 12. P. 299—314.
  Limouzin-Lamothe M.-A., Mairon N., Joyce C. R. B. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. 1994. Vol. 170. P. 618—624.
- Marsh C., Crock D., Whiteroft S. et al. // Obstetr. Gynecol. 1994. – Vol. 83. – P. 19–23.
- Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1069—1075.

- Seed M., Crook D. // Curr. Opin. Lipidol. 1994. Vol. 5.
   P. 48—58.
- Sherwin B. B. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 743.
  P. 213—231.
- 12. Stampfer M., Colditz G., Willet W. et al. // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. P. 756—762.
- Stampfer M., Colditz G. // Prev. Med. 1991. Vol. 20. P. 47—63.
- Van den Brink H. R., van Everdingen A. A., van Wijk M. J. G. et al. // Ann. Rheum. Dis. 1993. Vol. 52. P. 862—865

Поступила 14.03.96

# S. A. Popkov, N. T. Starkova, T. P. Morozova, Yu. V. Volobuyeva — THERAPY OF THE CLIMACTERIC DISORDERS IN WOMEN WITH TYPE II DIABETES

Summary. The efficacy of estrogen-gestagen therapy of patients with the climacteric syndrome is no longer doubted. Besides reducing the number of hot flashes, hyperhydrosis, etc., such treatment prevents atherosclerosis, osteoporosis, and atrophy of the external genitals. However, hormone replacement therapy of diabetics with the climacteric syndrome involves a high risk of deteriorating carbohydrate metabolism. This study was aimed at elucidating the possibility of using Divine (Orion, Finland) for the treatment of patients suffering from the climacteric syndrome in the presence of type II diabetes concomitant with coronary heart disease. The results indicate that divine had a favorable impact on the course of the climacteric syndrome in the named patient population, appreciably improving the patient's quality of life and causing no decompensation of diabetes, which was confirmed by clinical and laboratory findings.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61-085.252.44]-07

Ф. Ф. Бурумкулова, Г. А. Котова, Г. А. Герасимов

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ НАЧАЛЬНЫХ ДОЗ МЕРКАЗОЛИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Терапевтическое отделение (зав. — доктор мед. наук  $\Gamma$ . А. Герасимов) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Препараты класса тионамидов (тиамазол, мерказолил), блокирующие синтез тиреоидных гормонов и обладающие иммуномодулирующими свойствами, известны уже более 45 лет, однако до настоящего времени подбор эффективных доз этих препаратов остается во многом эмпирическим. Исследования последних лет не оказали значительного влияния на режим тиреостатической терапии и не дали ответа на многие вопросы. В частности, не установлена минимальная эффективная начальная доза мерказолила и не определены факторы, влияющие на ее величину.

В 1991 г. в СССР было проведено анкетирование врачей-эндокринологов по выбору методов диагностики и лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) с использованием вопросника Европейской тиреоидологической ассоциации [9]. Для длительного медикаментозного лечения ДТЗ все 100% отечественных респондентов предпочли использование мерказолила (метимазола, тиамазола). Начальную дозировку мерказолила менее 20 мг/сут предполагали использовать менее 5% врачей, тогда как 70,2% респондентов применяли 30-40 мг препарата в сутки [3]. Вместе с тем побочные эффекты терапии, связанные с повыщенной дозой мерказолила, по нашим наблюдениям, часто приводят к неоправданно широкому применению хирургического лечения ДТЗ.

Наиболее часто рекомендуемой для лечения ДТЗ начальной дозой мерказолила в настоящее время является 30—40 мг/сут [1, 4]. В ряде стран (Япония, Германия) наметилась тенденция к понижению дозировки тиреостатика до 15—20 мг/сут. По мнению ряда авторов, использование уменьшенных доз тиреостатиков несколько отсрочивает наступление эутиреоза, но вместе с тем заметно уменьщает частоту осложнений терапии (аллергические реакции, лейкопения и т. д.) [6, 13].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явились изучение влияния различных начальных доз мерказолила на клиническое и биохимическое течение тиреотоксикоза в зависимости от ряда исходных показателей (возраста больных, длительности заболевания, объема щитовидной железы, наличия эндокринной офтальмопатии — 90, уровня свободного тироксина —  $cbT_4$  в крови и величины экскреции йода с мочой), а также оценка частоты и тяжести побочных эффектов терапии.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 больных ДТЗ из различных регионов России в возрасте от 15 до 57 лет, госпитализированных в терапевтическое отделение Эндокринологического научного центра РАМН с апреля 1994 г. по июль 1995 г.