

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4.2003

Том 49

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
выборочно публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03

Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *Т. А. Четкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. Д. Малышева*

Сдано в набор 08.04.2003.
Подписано в печать 26.05.2003.
Формат 60 × 88¹/₄.
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 п. л. шв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,95.
Заказ 960

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
WWW страница: www.niedlit.ru

Отпечатано в Подольской типографии ЧПК
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 25.

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 Пробл эндокринологии. Т. 49. 2003. № 4. 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2003

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 49

июль—август

4 • 2003

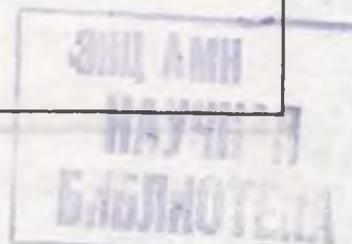
ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Флеров М. А., Смирнова Н. Н., Светлова З. В.** Перекисное окисление белков плазмы крови больных сахарным диабетом типа 1 3
- Потеряева О. Н., Панин Л. Е., Шевкопляс О. П., Воронова О. С., Костина Н. Е., Поляков Л. М.** Липопротеины сыворотки крови при сахарном диабете типа 2 4
- Сарвилина И. В., Макляков Ю. С., Каркищенко Н. Н.** Диабетическая нефропатия: новые возможности фармакологической коррекции 8
- Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Пищулин А. А., Тодуа Т. Н., Шлыкova В. Г.** Стероидогенез в надпочечниках и гонадах у больных поликистозом яичников при пробе с бусерелином 12
- Солнцева А. В.** Уровни лептина в сыворотке крови детей с ожирением, оперированных по поводу краниофарингиомы 16
- Плохая А. А., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В., Бутрова С. А., Дедов И. И.** Антропометрические и гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении 18
- Болотова Н. В., Аверьянов А. П., Лазебникова С. В., Дронова Е. Г.** Гормонально-метаболические нарушения и их коррекция у детей с ожирением 22
- Филимонова Н. А., Шилин Д. Е., Печора О. Л., Андрейченко А. П., Касаткина Э. П.** Интеллектуальное развитие детей с врожденным гипотиреозом 26
- Окминян Г. Ф., Самсонова Л. Н., Пыков М. И., Курцева Т. Г., Велданова М. В., Анциферов М. Б., Сапельникова В. А., Паточка Н. А., Яковлева Н. В., Касаткина Э. П.** Эффективность профилактики йодной недостаточности в Москве на примере Юго-Западного административного округа 33
- Дедов И. И., Петеркова В. А., Фофанова О. В., Гончаров Н. П.** Новая растворимая форма рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин Симплекс": результаты клинического исследования в России у детей и подростков с соматотропной недостаточностью 36

Заметки из практики

- Дзеранова Л. К., Яровая И. С., Сергеева Н. И., Деркач Д. А., Марова Е. И.** Нарушения половой дифференцировки 41
- Поляков В. Г., Шилин Д. Е., Павловская А. И., Шишков Р. В.** Семейный немедуллярный рак щитовидной железы у сибсов-мальчиков 44

Обзоры

- Заплатников К., Менцель К., Диль М., Деберт Н., Хамшо Н., Грюнвальд Ф.** Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в ракурсе современной диагностики, диспансерного наблюдения и лечения дифференцированного рака щитовидной железы 46
- Караченцев А. Н., Кузнецова И. В.** Терапия эстрогенами при артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде 51

Рецензия

- Солун М. Н. А. П. Калинин, С. В. Котов.** Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях 55

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Flerov M. A., Smirnova N. N., Svetlova Z. V.** Plasma protein peroxidation in patients with type 1 diabetes mellitus 3
- Poteryaeva O. N., Panin L. Ye., Shevkoplyas O. P., Voronova O. S., Kostina N. Ye., Polyakov L. M.** Serum lipoproteins in type 2 diabetes mellitus 4
- Sarvilina I. V., Maklyakov Yu. S., Karkishchenko N. N.** Diabetic nephropathy: new capacities of pharmacological correction 8
- Goncharov N. P., Dobracheva A. L., Pishchulin A. A., Todua T. N., Shlykova V. G.** Adrenal and gonadal steroidogenesis in patients with ovarian polycystosis during buserelin test 12
- Solntseva A. V.** Serum leptin levels in obese children operated on for craniopharyngioma 16
- Plokhaya A. A., Vorontsov A. V., Novolodskaya Yu. V., Butrova S. A., Dedov I. I.** Anthropometric and hormonal-and-metabolic parameters in abdominal obesity 18
- Bolotova N. V., Aveyanov A. P., Lazebnikova S. V., Dronova Ye. G.** Hormonal and metabolic disturbances and their correction in children with obesity 22
- Filimonova N. A., Shilin D. Ye., Pechora O. L., Andreichenko A. P., Kasatkina E. P.** Intellectual development of children with congenital hypothyroidism 26
- Okminyan G. F., Samsonova L. N., Pykov M. I., Kurtseva T. G., Veldanova M. V., Antsiferov M. B., Sapelnikova V. A., Patoka N. A., Yakovleva N. V., Kasatkina E. P.** Efficiency of iodine deficiency prevention in Moscow in case of South-Western Administrative Okrug 33
- Dedov I. I., Peterkova V. A., Fofanova O. V., Goncharov N. P.** A new soluble formulation of the human recombinant growth hormone "Norditropin Simplex": Results of a clinical study of children and adolescents with somatotrophic deficiency in Russia 36

Clinical Notes

- Dzeranova L. K., Yarovaya I. S., Sergeyeva N. I., Derkach D. A., Marova Ye. I.** Impaired sexual differentiation 41
- Polyakov V. G., Shilin D. Ye., Pavlovskaya A. I., Shishkov R. V.** Familial nonmedullar thyroid cancer in sibling boys 44

Reviews of Literature

- Zaplatnikov K., Menzel C., Diel M., Debert N., Hamcho N., Grunwald F.** ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in terms of present-day diagnosis, follow-up, and treatment of differential thyroid cancer 46
- Karachentsev A. N., Kuznetsova I. V.** Estrogen therapy for arterial hypertension in menopausal females 51

Book Review

- Solun M. N. A. P. Kalinin, S. V. Kotov.** Neurological disorders in endocrine diseases 55

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616.379-008.64-053.2-07:616.153.96-39

М. А. Флеров, Н. Н. Смирнова, З. В. Светлова

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Лаборатория нейроэндокринологии (зав. — проф. В. Г. Шаляпина) Института физиологии им. И. П. Павлова РАН и кафедра педиатрии (зав. — доктор мед. наук О. К. Москвичев) Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Изучена окислительная деструкция белков плазмы крови детей, больных сахарным диабетом типа 1, и практически здоровых детей. Длительность заболевания 3—5 лет. Определяли степень спонтанного и металлкатализируемого окисления белков по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином. Показано, что в плазме крови больных сахарным диабетом типа 1 по сравнению со здоровыми повышен уровень продуктов перекисного окисления.

Oxidative plasma protein destruction was studied in children with type 1 diabetes mellitus and healthy children. The duration of the disease was 3-5 years. The degree of spontaneous and metal-catalyzed protein oxidation was determined by the interaction of oxidized amino acid residues with 2,4-dinitrophenylhydrazine. The plasma from children with type 1 diabetes mellitus showed a higher level of peroxidation products than that from healthy children.

Исследование биохимических механизмов модификации макромолекул при сахарном диабете — одно из актуальных направлений в изучении молекулярных основ природы заболевания, его диагностики и лечения.

Наиболее быстрым способом модификации белковых молекул является перекисное окисление [1, 13], а усиление окислительной деструкции белков, как и перекисидации липидов, играет важную роль в структурно-функциональных изменениях мембран различных органов и тканей [9], что всегда влечет за собой нарушение клеточного гомеостаза [7].

Окислительная модификация белков — один из ранних индикаторов поражений тканей при патологии [2].

Несмотря на то что в настоящее время среди исследователей, занимающихся проблемами, связанными с сахарным диабетом, нет единого мнения относительно повышения активности систем перекисного окисления при диабете, рядом авторов установлен факт повышения уровня свободных радикалов у больных диабетом [8, 10, 12]; отмечается резкое увеличение процессов перекисного окисления липидов в крови больных диабетом. Однако данных о возможности окислительной деструкции белков сыворотки крови у больных сахарным диабетом практически нет.

В то же время повышенный уровень глюкозы способствует нарушению работы системы внутриклеточной антиоксидантной защиты, дисбалансу окислительного фосфорилирования и повышению концентрации супероксидного анион-радикала, перекиси водорода и гидроксильных радикалов [5, 6, 11].

В связи с этим уровень перекисного окисления белков (ПОБ) плазмы крови может быть тестом степени метаболических нарушений у больных сахарным диабетом различных возрастных групп.

Задача нашего исследования — определение интенсивности ПОБ плазмы крови у подростков,

больных сахарным диабетом, и сравнение ее с данными, полученными в группе практически здоровых детей в возрасте 13—14 лет.

Материалы и методы

Больные сахарным диабетом дети были в возрасте 11—15 лет. Длительность заболевания составляла 3—5 лет. Исследование проводили в стадии компенсации. Кровь брали утром натощак, добавляя антикоагулянт. Для получения плазмы кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Метод определения продуктов ПОБ основан на том, что конечные продукты свободнорадикального окисления белков могут количественно реагировать с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов. Исследование проводили по методу Levine [11] в модификации Дубининой [3], который позволяет определять спонтанное и металлкатализируемое окисление белков. Для инициации окисления белков плазмы крови проводили инкубацию с 200 мкл среды, содержащей 1 мМ Fe^{2+} , 5 мМ H_2O_2 и 1,7 мМ ЭДТА. Время инкубации 15 мин при 37°C. Продукты ПОБ регистрировали при длинах волн 240 и 274 нм — альдегид-динитрофенилгидразоны и 363 нм — кетон-динитрофенилгидразоны. Степень окислительной модификации белков выражали в единицах оптической плотности, рассчитанной на 1 мл плазмы. Для статистической обработки полученных результатов использовали критерий Стьюдента. Различия между средними считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены данные о спонтанном и активируемом металлами (Fe-зависимое) ПОБ в плазме крови больных сахарным диабетом типа 1 и здоровых детей. Как видно из таблицы, в плазме

Уровень ПОБ в плазме крови больных сахарным диабетом типа 1 и здоровых детей

Группа доноров	Число доноров	E _{240 нм}	E _{274 нм}	E _{363 нм}
Спонтанное ПОБ				
Больные диабетом	12	1,71 ± 0,25*	2,01 ± 0,43	1,40 ± 0,002*
Здоровые	12	0,99 ± 0,34	1,58 ± 0,11	0,72 ± 0,03
Fe-зависимое ПОБ				
Больные диабетом	12	5,52 ± 0,065	3,71 ± 0,68	7,84 ± 0,03*
Здоровые	12	5,73 ± 0,21	3,43 ± 0,38	5,49 ± 0,63

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$.

крови детей, больных сахарным диабетом, повышено образование конечных продуктов ПОБ, связанных с длиной волны 240 нм. Увеличение по сравнению со здоровыми детьми составляет 73%. Такое же повышение выявлено для кетон-динитрофенилгидразонов (363 нм), также конечных продуктов ПОБ. Не отмечено достоверных различий в образовании продуктов ПОБ, регистрируемых при длине волны 274 нм. При индукции ПОБ *in vitro* ионами Fe²⁺ в сочетании с H₂O₂ наблюдалось лишь увеличение образования кетон-динитрофенилгидразонов при 363 нм в плазме крови детей, больных диабетом, в среднем на 50%. По остальным показателям различия были недостоверны.

Одной из актуальных проблем современной диабетологии является обнаружение клеточных маркеров, которые адекватно отражают метаболические и биохимические процессы, происходящие при сахарном диабете. С определенной долей уверенности можно сказать, что таковыми могут быть продукты окислительной деструкции не только мембранных липидов, но и белков. Усиление процессов перекисного окисления при сахарном диабете, выразившееся в повышении продуктов ПОБ у детей, больных сахарным диабетом, по сравнению со здоровыми детьми в среднем на 70% указывает на выход из-под контроля защитно-приспособительных реакций организма на клеточном уровне. Это означает нарушение ионного механизма регуляции ферментных систем, обеспечивающих клеточный гомеостаз, что играет важную роль в пато-

генезе заболевания и приводит к активации целого ряда сосудоповреждающих факторов.

По мнению ряда авторов, окислительная модификация белков плазмы крови отражает общую направленность окисления белков во всем организме и может носить избирательный специфический характер при различных заболеваниях [1, 4]. Поскольку повышение уровня ПОБ в плазме крови, обнаруженное у детей, больных сахарным диабетом, очень значительно, не исключено, что этот показатель сможет служить тестом глубины метаболических нарушений при сахарном диабете. Вполне возможно, что коррекция процессов ПОБ при сахарном диабете будет иметь важное значение в терапии этого заболевания и снижении риска сосудистых осложнений, которые его сопровождают.

Выводы

1. Установлено, что при сахарном диабете типа 1 в плазме крови у детей повышается уровень продуктов ПОБ.

2. Интенсивность окислительной модификации белков плазмы крови отражает степень метаболических нарушений в тканях при сахарном диабете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И., Мохосеева И. М. // Биохимия. — 1989. — Т. 54, № 2. — С. 179—186.
2. Дубинина Е. Е., Шугалей И. В. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113, вып. 1. — С. 71—81.
3. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24—26.
4. Дубинина Е. Е., Морозова М. Г., Леонова Н. В. и др. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 398—409.
5. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // Пробл. эндокринол. — 1985. — Т. 31, № 1. — С. 3—9.
6. Кондратьев Я. Ю., Носиков В. В., Дедов И. И. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 43—51.
7. Лисицина Т. А., Васильева И. М., Дурнев А. Д. // Докл. АН. — 1999. — Т. 365, № 2. — С. 263—266.
8. Любицкий О. Б., Давыдов Б. В., Ельшанский И. В. и др. // Вопр. мед. химии. — 1998. — Т. 44, № 6. — С. 565—570.
9. Татьяна Л. В., Богданов Г. Н., Варфоломеев В. Н. и др. // Там же. — С. 551—558.
10. Giugiano D., Acompora R., O'Onofrio F. // Diabet. Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 445—453.
11. Levine R. T., Garland D., Oliver C. N. et al. // Meth. Enzymol. — 1990. — Vol. 186. — P. 464—478.
12. Oberley L. W. // Free Rad. Biol. Med. — 1988. — Vol. 5. — P. 113—124.
13. Stadtman E. R. // Ibid. — 1990. — Vol. 9. — P. 315—325.

Поступила 28.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003
УДК 616.379-008.64-07:616.153.915

О. Н. Потеряева, Л. Е. Панин, О. П. Шевкопляс, О. С. Воронова, Н. Е. Костина,
Л. М. Поляков

ЛИПОПРОТЕИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

НИИ биохими, Научный центр клинической и экспериментальной медицины, Новосибирск

Изучали качественный и количественный состав липопротеинов сыворотки крови у больных сахарным диабетом типа 2. Проведен корреляционный анализ между показателями липидного обмена и другими характеристиками больных (индекс Кетле, длительность диабета, степень его компенсации,

The qualitative and quantitative composition of serum lipoproteins was studied in patients with type 2 diabetes mellitus. A correlation analysis was made between lipid metabolic and other indices (Quetelet index, a history of diabetes, the degree of its compensation, age, carbohydrate metabolism). The patients воз-

раст, углеводный обмен). У больных выявлено увеличение содержания атерогенных фракций липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП). При этом количественно увеличивались их липидный (холестерин, триглицериды) и белковый (аполипопротеин В) компоненты. Антиатерогенные фракции — липопротеины высокой плотности (ЛПВП₂ и ЛПВП₁), наоборот, снижались. Изменения качественного состава связаны с увеличением уровня триглицеридов ЛПВП и снижением содержания аполипопротеина А-1. Корреляционная связь, выявленная между содержанием липопротеинов различных классов и их компонентов (белков и липидов) с показателями углеводного обмена, длительностью заболевания, индексом массы тела, стадией декомпенсации диабета подтверждает гипотезу о вовлечении атерогенных фракций липопротеинов в этиологию и патогенез сахарного диабета типа 2.

Среди многих факторов риска при сахарном диабете (СД) типа 2 чаще других встречаются гиперлипидемия и ожирение. Диабетическая дислипидемия осложняет течение заболевания и требует фармакологической коррекции [1, 2].

Недавно нами было показано, что атерогенные фракции липопротеинов (ЛП) плазмы крови обладают контринсулиновым эффектом, связанным со снижением поглощения глюкозы периферическими тканями, в первую очередь мышцами [7]. Кроме того, ЛП низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) снижали продукцию инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Носителем контринсулинового эффекта оказался аполипопротеин В (апоВ), который имеет с инсулином общие антигенные детерминанты и, вероятно, конкурирует с ним за специфические инсулиновые рецепторы [6].

Целью настоящего исследования было изучение качественного и количественного состава ЛП сыворотки крови у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 больных СД типа 2 (24 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 45 лет до 71 года (в среднем $55,0 \pm 5,0$ года) с различными сосудистыми осложнениями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, диабетическая нефропатия). Диагноз был поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и результатов биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по СД. Больные проходили лечение в стационаре клиники Научного центра клинической и экспериментальной медицины.

Продолжительность заболевания варьировала от 1 года до 23 лет (в среднем 5,5 года). Длительность заболевания до 6 лет включительно была у 20 больных. При первом обследовании в состоянии декомпенсации находились 20 пациентов.

Относительную массу тела оценивали по индексу Кетле (ИК), который рассчитывали по формуле: масса тела (в кг)/рост (в м²). Согласно данному критерию, в группе обследуемых 2 больных имели нормальную массу тела (ИК = 20—25), 24 пациента — избыточную массу тела (ИК = 25—30), у 14 больных было ожирение (ИК > 30). Индекс чувст-

were found to have higher levels of atherogenic lipoprotein fractions [very low-density lipoproteins (VLDL) and low-density lipoproteins (LDL)], their lipid (cholesterol and triglycerides) and protein (apolipoprotein B) components being increased. On the contrary, the antiatherogenic fractions of high-density lipoproteins (HDL₂ and HDL₁) are decreased. The changes in the qualitative composition are associated with the higher levels of HDL triglycerides and with the lower levels of apolipoprotein A-1. The correlation found between the content of lipoproteins of different classes and their components (proteins and lipids) and the indices of carbohydrate metabolism, the duration of disease, the body mass index, the stage of diabetes decompensation supports the hypothesis that the atherogenic lipoprotein fractions are involved in the etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.

вительности глюкозы к инсулину рассчитывали как отношение глюкоза/С-пептид [12]. Кроме того, рассчитывали традиционный индекс атерогенности общий холестерин (ХС_{общ}) — ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП)/ХС ЛПВП, индекс Авогаро апоВ/апоА-1 и отношения ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП, ХС/триглицериды (ТГ).

В контрольную группу вошло 16 человек (9 женщин и 7 мужчин) в возрасте 40—61 года с показателями углеводного и липидного обменов в пределах возрастной нормы.

В обеих группах определяли концентрации глюкозы глюкозооксидазным методом, фруктозамина колориметрическим методом, ХС_{общ}, ХС ЛПВП, ТГ и ТГ ЛПВП сыворотки крови энзиматическими методами ("Bioson", Германия) на полуавтоматическом анализаторе ("Boehringer Mannheim", Германия). Содержание С-пептида определяли иммунорадиометрическим методом ("Immunotech", Чехия). Определение суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови проводили турбидиметрическим методом по Бурштейну и Самой [4].

Диск-электрофорез ЛП сыворотки крови человека осуществляли в полиакриламидном геле. Процентное содержание ЛП рассчитывали после элюирования фракций тритоном X-100 [8].

Для иммуноферментного анализа апоА-1, апоВ и антитела к ним были получены в НИИ биохимии СО РАМН. Твердофазный иммуноферментный анализ проводили непрямой методом [9, 10].

Изучали корреляционную связь между показателями липидного обмена и другими характеристиками больных СД типа 2 (ИК, длительность диабета, степень его компенсации, возраст больных, показатели углеводного обмена).

Полученные данные обработаны статистически с использованием стандартного пакета программ "Statistica for Windows", версия 6, включая корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение

В группе больных СД типа 2 концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак варьировала от 4,8 до 18,2 ммоль/л (в среднем $10,5 \pm 0,6$ ммоль/л), содержание С-пептида — от 328,2 до 2736,0 пмоль/л ($888,7 \pm 102,6$ пмоль/л). У 50% больных концентрация С-пептида превышала нормальные значе-

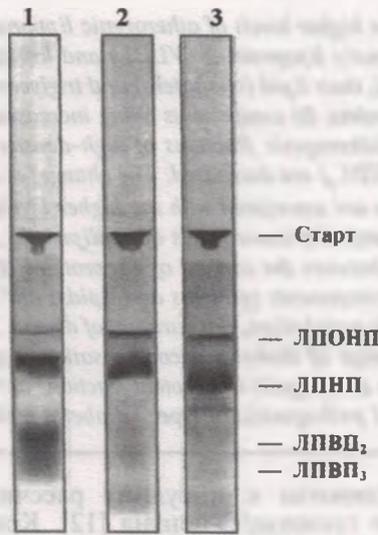


Рис. 1. Электрофореграммы ЛП, полученные методом диск-электрофореза в ступенчатом полиакриламидном геле от образцов сывороток крови.

1 — контрольная группа; 2, 3 — больные СД типа 2.

ния. Содержание С-пептида прямо зависело от ИМТ ($R = 0,87, p < 0,01$). Индекс чувствительности глюкозы к инсулину имел минимальное значение, равное 4,9, и максимальное, равное 44,0 (в среднем $19,1 \pm 2,9$), что в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе ($10,2 \pm 0,9$). Содержание фруктозамина изменялось от 204,0 до 461,4 мкмоль/л (в среднем $307,1 \pm 13,4$ мкмоль/л).

При изучении фракционного состава ЛП сыворотки крови больных СД типа 2 были выявлены изменения во всех классах (рис. 1). Изменялась подвижность ЛП в геле, что, возможно, указывает на изменение размера и заряда липопротеиновых частиц в результате гликирования, окисления или изменений в белковом составе [3, 11]. Полоса, соответствующая ЛПОНП, практически отсутствовала на электрофореграмме здоровых лиц и отчетливо проявлялась при СД типа 2. ЛПНП у больных, как правило, были представлены широкой и более интенсивно окрашенной полосой. Полосы, соответствующие фракциям ЛПВП₂ и ЛПВП₃, были размыты и выражены менее отчетливо.

В табл. 1 представлено содержание различных классов ЛП сыворотки крови в процентах. У больных СД типа 2 доля атерогенных классов ЛП была выше (ЛПОНП — на 42%, ЛПНП — на 15,2%); содержание антиатерогенных ЛП, наоборот, было снижено (ЛПВП₂ — на 56%, ЛПВП₃ — на 13%).

В группах больных с ИМТ > 30 (14 человек) и больных с длительностью диабета более 6 лет (15 человек) процентное содержание ЛПОНП положительно коррелировало с возрастом пациентов (соответственно $R = 0,78$ и $R = 0,61; p < 0,01$). В группе больных без ожирения (26 человек) ИМТ положительно коррелировал с уровнем ЛПОНП ($R = 0,89, p < 0,001$), в то же время наблюдалась отрицательная корреляционная зависимость от процентного содержания ЛПВП₂ ($R = 0,7, p < 0,01$), апоА-I ($R = 0,81, p < 0,001$). В этой же группе процентное содержание ЛПНП и концентрация апоВ отрицательно коррелировали с уровнем ЛПВП₃ ($R = 0,74, R = 0,67; p < 0,01$), а отношение ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП отрицательно коррелировало с уровнем апоА-I ($R = 0,71, p < 0,01$) и положительно коррелировало с индексом Авогаро ($R = 0,76, p < 0,01$). Более высокое содержание в крови ЛПОНП выявлено при компенсированной форме СД типа 2 (20 человек) по сравнению с декомпенсированной (соответственно $26,3 \pm 2,6$ и $19,1 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$). Процентное содержание ЛПНП было выше у больных с декомпенсированной формой СД типа 2 (соответственно $56,4 \pm 2,4$ и $48,2 \pm 2,9\%$; $p < 0,05$). При длительности заболевания более 6 лет обратная корреляционная зависимость наблюдалась между продолжительностью заболевания и содержанием ЛПВП₂ ($R = 0,69, p < 0,05$), отношение ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП, наоборот, возрастало ($R = 0,88, p < 0,05$), что, возможно, указывает на прогрессирующее течение атеросклеротического процесса у больных СД типа 2. У больных с концентрацией глюкозы в пределах нормы содержание ЛПВП₂ составило $14,9 \pm 1,7\%$. При повышении уровня сахара в крови оно снижалось до $9,3 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). Наибольший интерес представляет выявленная положительная корреляционная связь между процентным содержанием ЛПНП и концентрацией в сыворотке крови фруктозамина ($R = 0,67, p < 0,05$). Обнаружена положительная зависимость между уровнем ЛПНП и индексом чувствительности инсулина к глюкозе ($R = 0,65, p < 0,05$). Такая зависимость у больных СД типа 2 подтверждает экспериментально установленный факт снижения чувствительности инсулиновых рецепторов к гормону под влиянием ЛПНП [6, 7].

Увеличение концентрации апоВ-содержащих ЛП в сыворотке крови при СД типа 2, возможно, является результатом нарушения связывания модифицированных ЛПНП с рецепторами, обусловленного снижением аффинитета к скэвенджер-рецепторам и уменьшением количества последних [1, 11]. Содержание суммарной фракции ЛПОНП и

Таблица 1

Содержание ЛП различных классов в сыворотке крови у больных СД типа 2

Группа обследованных	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП ₂	ЛПВП ₃	ЛПНП + ЛПОНП, мг%
	%				
Больные СД	$22,4 \pm 1,8$	$53,2 \pm 2,0$	$10,4 \pm 1,2$	$13,9 \pm 1,1$	877 ± 40
Контрольная группа	$12,9 \pm 1,05$	$44,6 \pm 1,8$	$24,5 \pm 2,0$	$18,0 \pm 1,4$	496 ± 29
<i>p</i>	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,001

Таблица 2

Показатели липидного обмена в сыворотке крови у больных СД типа 2

Группа обследованных	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ ЛПВП, ммоль/л	апоА-I, мг/дл	апоВ, мг/дл
Больные СД	2,39 ± 0,26	6,2 ± 0,28	1,23 ± 0,06	0,77 ± 0,11	79,1 ± 6,5	101,8 ± 5,4
Контрольная группа	0,90 ± 0,08	5,47 ± 0,2	1,44 ± 0,13	0,20 ± 0,04	106,0 ± 10,1	84,6 ± 7,4
<i>p</i>	< 0,001	Недостаточно	Недостаточно	< 0,001	< 0,01	< 0,01

ЛПНП у больных было достоверно выше, чем в контрольной группе (см. табл. 1).

Определение отдельных липидных показателей сыворотки крови также выявило ряд изменений (табл. 2). Уровни общего ХС и α -ХС в группе больных СД типа 2 достоверно не отличались от контроля. Только у 30% больных содержание общего ХС в сыворотке крови было выше нормы, а у 5% пациентов концентрация ХС ЛПВП была снижена. Основные и наиболее выраженные изменения касались ТГ, что согласуется с результатами других авторов [5, 12–14]. Концентрация ТГ у больных СД типа 2 в 2,7 раза превышала таковую в контрольной группе, а в стадии декомпенсации увеличивалась в 3,5 раза. Отношение $X_{\text{общ}}/TГ$ у больных СД типа 2 было значительно ниже ($p < 0,001$). Таким образом, этот показатель вполне может быть использован наряду с другими общепризнанными индексами (рис. 2).

В последнее время в литературе появились данные о насыщении триглицеридами фракции ЛПВП [5]. Мы провели исследование содержания ТГ ЛПВП в сыворотке крови (см. табл. 2). Если уровни ХС ЛПВП достоверно не различались в основной и контрольной группах, то концентрация ТГ ЛПВП у больных СД типа 2 была достоверно выше, чем у здоровых лиц. Подобное изменение в составе липопротеиновых частиц данного класса нарушает выполнение функции, ответственной за удаление ХС из периферических тканей [5, 13].

Имелось достоверное различие между группами по содержанию основных белков ЛПНП и ЛПВП. Из табл. 2 видно, что концентрация апоВ была выше, а апоА-I — ниже у больных СД типа 2 по сравнению со здоровыми лицами. Достоверность различий возрастала при расчете индекса Авогаро ($p = 0,02$). В группе больных (12 человек) с нормальным содержанием в сыворотке крови ТГ концентрация апоВ составила $90,3 \pm 6,5$ мг/дл, а в группе пациентов с высоким содержанием ТГ (более 1,7 ммоль/л) — $114,5 \pm 6,0$ мг/дл ($p < 0,01$), индекс Авогаро составил соответственно 0,98 и 1,42 ($p < 0,01$), α -ХС 1,48 и 1,04 ($p < 0,01$), индекс атерогенности — 3,04 и 5,58 ($p < 0,01$), ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП — 3,07 и 5,03 ($p < 0,01$). В группе с высоким содержанием ТГ выявлена положительная корреляционная зависимость между ИМТ и уровнем С-пептида, а также между содержанием ЛПНП + ЛПОНП и фруктозамина (соответственно $R = 0,87$ и $R = 0,82$; $p < 0,001$). Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией апоВ и процентным содержанием ЛПВП₂ ($R = 0,78$, $p < 0,05$); апоВ и апоА-I ($R = 0,8$, $p < 0,05$). В группе с содержанием С-пептида менее 934 пмоль/л (23 человека) ИМТ обратно коррелировал с уровнем апоА-I ($R = 0,71$, $p < 0,01$).

Среди больных с декомпенсированным СД типа 2 основную часть составили пациенты с высокими значениями ИМТ ($R = 0,77$, $p < 0,05$). Наличие отрицательной корреляционной зависимости между концентрацией апоА-I и ИМТ ($R = 0,71$, $p < 0,05$) может свидетельствовать о снижении продукции инсулина поджелудочной железой в ответ на низкое содержание в крови этого белка, что было показано в эксперименте [6].

Индексы, представленные на рис. 2, отражающие нарушения липидного обмена при СД типа 2, были чувствительными к колебаниям показателей липидного обмена и достоверно ($p < 0,001$) отличались от таковых в группе здоровых лиц. Отношение ХС/ТГ в группе больных СД типа 2 было ниже ($3,4 \pm 0,3$), чем в контроле ($6,6 \pm 0,6$), а индексы Авогаро (соответственно $1,2 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,04$), индекс атерогенности ($4,1 \pm 0,4$ и $2,3 \pm 0,2$) и отношение ЛПНП + ЛПОНП/ЛПВП ($4,0 \pm 1,2$ и $1,5 \pm 0,5$), наоборот, были увеличены.

Избыточная масса тела и ожирение — постоянные спутники СД типа 2. В нашей работе ИМТ положительно коррелировал с содержанием в крови ЛПОНП — основного маркера абдоминального ожирения. И, наоборот, чем больше ИМТ, тем меньше были концентрации в крови ЛПВП₂, апоА-I и ХС ЛПВП. Это свидетельствует о непосредственной связи выраженности инсулинорезистентности и процесса атерогенеза с массой тела. Содержание С-пептида также прямо зависит от ИМТ: чем тучнее пациент, тем больше концентрация С-пептида у него в крови, т. е. жировая ткань действительно вызывает или утяжеляет инсулинорезистентность.

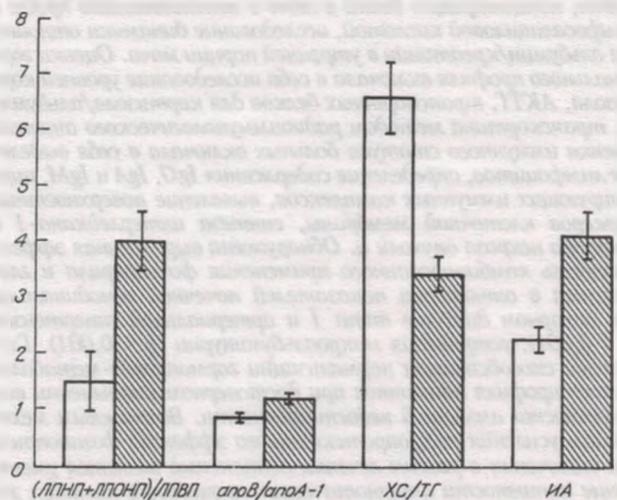


Рис. 2. Индексы основных показателей липидного обмена при СД типа 2.

Светлые столбики — здоровые лица (контроль), штрихованные — больные СД.

Выводы

1. У больных СД типа 2 содержание атерогенных фракций ЛП (ЛПОНП и ЛПНП) изменяется в сторону увеличения, при этом количественно увеличиваются их липидный (ХС, ТГ) и белковый (апоВ) компоненты. Содержание антиатерогенных фракций ЛП (ЛПВП₁ и ЛПВП₂), наоборот, снижается. Изменения качественного состава связаны с увеличением уровня ТГ ЛПВП и снижением концентрации апоА-I.

2. Выявленная корреляционная зависимость между содержанием ЛП различных классов и их компонентов (белков и липидов) с показателями углеводного обмена, длительностью заболевания, ИМТ, стадией декомпенсации диабета подтверждает гипотезу о вовлечении атерогенных фракций ЛП в этиологию и патогенез СД типа 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Введение в диабетологию. — М., 1994.

2. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
3. Денисенко Т. В. // Вопр. мед. химии. — 1991. — № 2. — С. 5—10.
4. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982.
5. Курашвили Л. В., Семечкина Е. А., Адонина Т. С. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 3. — С. 10—12.
6. Панин Л. Е., Останина Л. С., Атучина Н. В. // Бюл. экпер. биол. — 1994. — № 9. — С. 258—261.
7. Панин Л. Е., Останина Л. С., Колпаков А. Р. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 6. — С. 12—16.
8. Поляков Л. М., Панин Л. Е. // Лаб. дело. — 1975. — № 2. — С. 131—137.
9. Поляков Л. М., Потеряева О. Н., Панин Л. Е. // Там же — 1991. — № 9. — С. 24—26.
10. Поляков Л. М., Потеряева О. Н., Панин Л. Е. // Вопр. мед. химии. — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 89—92.
11. Discobu J. // Диабетология. — 1997. — № 10. — С. 8.
12. Hu Z., Lu Y., Mao T. // Chung Hua Nei Ke Tsa Chih. — 1997. — Vol. 36, N 3. — P. 173—176.
13. Kaseta J. R., Skafar D. F., Ram J. L., Jaber S. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 124—132.
14. Verges B. L. // Diabet. Metab. — 1999. — Vol. 25. — Suppl. 3. — P. 32—40.

Поступила 13.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-085.2/.3

И. В. Сарвилина, Ю. С. Макляков, Н. Н. Каркищенко

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии (зав. — проф. Ю. С. Макляков) Ростовского государственного медицинского университета. Институт новых технологий РАМН, Москва

В ходе настоящего исследования была поставлена задача разработки эффективного режима лекарственной профилактики диабетической нефропатии. Проведены оценка эффективности применения ингибитора АПФ фозиноприла и модификатора биологического ответа глутоксима у 86 пациентов с сахарным диабетом типа 1 с артериальной гипертензией с применением методов суточного мониторирования АД, оценки состояния почечной гемодинамики (радиоизотопная ренография, креатинин крови по реакции Яффе, проба Реберга—Тареева), определения содержания глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом, уровня HbA_{1c} колориметрическим методом, концентрации белка в моче с использованием пробы с сульфосалициловой кислотой, исследование динамики отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи. Оценка гормонального профиля включала в себя исследование уровней кортизола, АКТГ, транспортных белков для кортизола/альбумина, транскортина методом радиоиммунологического анализа. Оценка иммунного статуса больных включала в себя выделение лимфоцитов, определение содержания IgG, IgA и IgM, циркулирующих иммунных комплексов, выявление поверхностных маркеров клеточной мембраны, синтеза интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α . Обнаружена выраженная эффективность комбинированного применения фозиноприла и глутоксима в отношении показателей почечной гемодинамики при сахарном диабете типа 1 и артериальной гипертензии ($p < 0,001$), устранения микроальбуминурии ($p < 0,001$). Глутоксим способствовал нормализации гормонально-метаболического профиля пациентов при достоверном уменьшении выраженности иммунной недостаточности. Возможным механизмом усиления нефропротективного эффекта фозиноприла при включении в режим лечения глутоксима является уменьшение активности апоптотических процессов в клетках эндотелия клубочков и почечного эпителия вследствие устранения запускающих их гормонально-метаболических, иммунных и гемодинамических факторов.

The present study aimed to develop the effective regimen of drug prevention of diabetic nephropathy. The efficacy of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor fozinopril and the biological response modifier glutoxim used in 86 patients with type 1 diabetes mellitus was evaluated by 24-hour blood pressure monitoring, by evaluating renal hemodynamics (radioisotopic renography; the Jaffe test for blood creatinine; the Rehberg-Tareyev test), by measuring the content of capillary blood glucose by the glucose oxidase test, the level of HbA_{1c} by the colorimetric assay, the urinary concentration of protein by the sulfosalicylic acid test, by examining the time course of changes in the albumin/creatinine in the morning urinary sample. The assessment of the hormonal profile included immunoradiometric assay of the levels of cortisol, ardenocorticotrophic hormone, transport proteins or cortisol/albumin and transcortin. The evaluation of the patients' status involved isolation of lymphocytes, measurement of IgG, IgA, and IgM, circulating immune complexes, detection of cell membrane surface markers, synthesis of interleukin-1 and tissue necrosis factor- α . The combined use of fozinopril and glutoxim was found to be highly effective in normalizing renal hemodynamic parameters in type 1 diabetes mellitus and arterial hypertension ($p < 0.001$) and in eliminating microalbuminuria ($p < 0.001$). Glutoxim promoted normalization of the hormonal and metabolic profile in the patients by significantly ameliorating the symptoms of immunodeficiency. The possible mechanism of potentiating the nephroprotective effect of fozinopril with glutoxim included into the treatment regimen was the low rates of apoptotic processes in the glomerular and renal epitheliocytes due to the elimination of their triggering hormonal, metabolic, immune, and hemodynamic factors.

В настоящее время отмечается существенный рост распространенности диабетического поражения почек в связи с широкой распространенностью сахарного диабета — СД (4—5% от общей популяции), непрерывным ростом заболеваемости СД, а также увеличением продолжительности жизни данного контингента больных [3]. Диабетическая нефропатия (ДН) развивается достаточно медленно, и только на выраженной стадии патологии почек у больного появляются жалобы, связанные с ней, когда радикально помочь больному не всегда представляется возможным. При этом вопросы лекарственной профилактики ДН по-прежнему остаются открытыми. В медицинской литературе представлено большое количество данных, доказывающих наличие нефропротективного эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) разного химического строения (каптоприла, рамиприла, фозиноприла) [2, 6]. Гипотетический механизм нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ у пациентов с СД типа 1 и артериальной гипертензией (АГ) связывают с устранением "медиаторов" прогрессирования почечной патологии и снижением артериального давления (АД), что сопровождается улучшением систолической и диастолической функций левого желудочка в сочетании со снижением общего периферического сосудистого сопротивления, значительная часть которого приходится на почечный кровоток [4, 7]. Однако поражение почек при СД типа 1 весьма специфично, так как максимально выражены иммунометаболические сдвиги в организме пациента, приводящие к особому поражению сосудов почек и почечной ткани. При этом в режимах лекарственной профилактики ДН отсутствуют лекарственные средства, целенаправленно воздействующие на иммунометаболические нарушения.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения нового отечественного лекарственного средства из группы модификаторов биологического ответа глутоксима ("Фарма ВАМ", Санкт-Петербург, разрешение на медицинское применение утверждено приказом Минздрава РФ № 279 от 22.09.98) в режиме лекарственной профилактики ДН у пациентов с СД типа 1 и АГ, предусматривающем применение тканеспецифичного ингибитора АПФ фозиноприла (моноприл; BMS, США).

Материалы и методы

Настоящее клинико-фармакологическое исследование является проспективным сравнительным с параллельным дизайном. Его проводили в соответствии с "Правилами качественных клинических испытаний в РФ", утвержденными Фармакологическим государственным комитетом Минздрава РФ (протокол № 8 от 26.06.97). Целевую популяцию исследования составили 86 пациентов с СД типа 1 и АГ (52 мужчины и 34 женщины; средний возраст $37,4 \pm 1,2$ года; масса тела $68,2 \pm 0,78$ кг; рост $25,84 \pm 0,13$ см; возраст дебюта СД $10,82 \pm 0,27$ года). Критерии компенсации СД в исследуемой популяции пациентов соответствовали предложенным European Diabetes Policy Group в 1998 г. АГ у

пациентов с СД типа 1 диагностировали на основании классификации ВОЗ—МОГ 1999 г. (по данным суточного мониторирования АД — СМАД; систолическое АД среднее $162,82 \pm 6,82$ мм рт. ст., диастолическое АД среднее $102,34 \pm 5,36$ мм рт. ст.). Распределение пациентов по целевым группам в соответствии с очередностью их включения в исследование проводили с учетом формирования рандомизационного списка: 1-я (контрольная) группа ($n = 40$) — больные, получавшие интенсифицированную инсулинотерапию — ИТ (инсулин "короткого" действия, Хумулин R, перед приемами пищи и инсулин "средней" длительности действия, Хумулин Н, в 7 и 22 ч; среднесуточная доза инсулина 44 ± 2 ЕД) и фозиноприл (среднесуточная доза $14,2 \pm 0,7$ мг 1 раз в сутки в 22 ч) с учетом титрования дозы) в течение 6 нед; 2-я группа — больные, получавшие ИТ, фозиноприл и глутоксим (10 мг в сутки внутримышечно в 14 ч 1 раз через 2 сут; курс лечения глутоксимом на фоне ИТ и приема фозиноприла в течение 6 нед составил 20 дней, всего 10 инъекций).

С учетом временного фактора оценивали показатели центральной гемодинамики на основании данных СМАД (прибор "Meditech АВРМ-04", Венгрия). Индекс нестабильности действия (ИНД) разработанных режимов лечения оценивали по методике Л. И. Ольбинской, Б. А. Хапаева. Для оценки влияния фозиноприла на фоне ИТ на глюкодинамику у больных АГ и СД определяли содержание глюкозы в капиллярной крови глюкозооксидазным методом. Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb A_{1c}) определяли колориметрическим методом на полуавтоматическом фотометре с программным обеспечением ТЕСО-84 (США). С целью оценки возможности применения разработанного режима лекарственной профилактики ДН использовали программу скрининга ДН (Сент-Винсентская декларация). Выявление ДН начинали с общеклинического анализа мочи. Концентрацию белка в моче определяли с использованием пробы с сульфосалициловой кислотой. В случае отсутствия протеинурии проводили исследование мочи на микроальбуминурию с помощью аппарата ДСА-2000 (фирма "Байер"). Для избежания погрешностей при суточном сборе мочи использовали метод оценки микроальбуминурии по отношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (методика S. Marshall). С целью оценки влияния лекарственных средств на состояние внутривенной гемодинамики применяли методы диагностики повышенного внутривенного давления: определение фильтрационной фракции, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга—Тареева), а также эффективного почечного плазматического потока (ЭПП), определяемого по расчетной формуле на основании данных об эффективном почечном кровотоке — ЭПК (способ Н. Bazzak, радиоизотопная ренография с гиппураном, меченным ¹³¹I). Одновременно регистрировали уровень креатинина в сыворотке крови кинетическим методом по реакции Яффе (метод Н. Bartels, J. Cook). Оценка гормонального профиля пациентов включала в себя исследование уровней гормонов оси гипофиз—кора надпочечни-

Изменение показателей почечной гемодинамики у пациентов с СД типа 1 и АГ на фоне приема фозиноприла и глутоксима ($M \pm SEM$)

Показатель	До назначения фозиноприла	После назначения фозиноприла	Фозиноприл + глутоксим
СКФ, мл/мин	105,02 ± 5,74	110,66 ± 5,19*	117,07 ± 2,86***
ЭПК, л/мин · 1,73 м ²	807,98 ± 52,65	874,44 ± 50,97**	955,42 ± 28,29***
ЭПП, мл/мин	307,83 ± 8,56	321,27 ± 11,35+	345,63 ± 11,57***
ПСС, дин · с/см ⁻⁵	10806,48 ± 529,13	9915,75 ± 460,19*	9378,89 ± 170,84**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: + — недостоверные различия, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ков—кортизола, АКТГ, а также транспортных белков для кортизола — альбумина, транскортина методом радиоиммунологического анализа (наборы СП "Белорис").

Оценка иммунного статуса больных включала в себя выделение лимфоцитов в градиенте плотности (А. Воум, 1968). Определение уровня IgG, IgA и IgM осуществляли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini. Поверхностные маркеры клеточной мембраны выявляли с помощью метода проточной цитометрии (проточный цитофлуориметр "Coulter Epics" фирмы "Beckman Coulter", США). Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) основано на изменении величины светового рассеяния раствора полиэтиленгликоля вследствие осаждения им ЦИК из сыворотки крови. Для определения синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) использовали иммуноферментный метод с применением моноклональных антител к интерлейкинам (ООО "Протеиновый контур", Санкт-Петербург).

В доказательствах превосходства разработанного режима лекарственной профилактики ДН над стандартным, согласно правилам ICN и другим документам по гармонизации статистического анализа, использовали двустороннюю гипотезу. Статистическую обработку частных значений проводили в 2 этапа с помощью стандартных методов вариационной статистики в среде Microsoft Excell. Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента. Данные представлены как $M \pm SEM$; p — вероятность допустимой ошибки.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что в группе пациентов с СД типа 1 и АГ преобладают

лица с недостаточным ночным снижением систолического, диастолического и среднего АД (non-dippers), о чем свидетельствуют показатели суточного индекса (СИ) в контрольной группе ($M \pm SEM = 2,45 \pm 0,035\%$). Применение пролекарства фозиноприла в 22 ч сопровождалось статистически достоверной ($p < 0,001$) нормализацией фазограммы суточного АД (СИ для фозиноприла $M \pm SEM = 17,21 \pm 0,57\%$; $p < 0,001$). ИНД для фозиноприла составил 0,07. Включение глутоксима в режимы лекарственной профилактики у пациентов с СД типа 1 и АГ сопровождалось достоверным увеличением показателей СИ и ИНД (СИ и ИНД составили $M \pm SEM = 14,78 \pm 1,66\%$, ИНД = 0,03). Регистрация показателей почечной гемодинамики у пациентов с СД типа 1 и АГ продемонстрировала наличие признаков ДН, соответствующих клинической характеристике IV стадии ДН [3] с характерными нарушениями почечной гемодинамики: снижение СКФ, ЭПК, ЭПП при увеличении почечного сосудистого сопротивления (ПСС). Отмечено увеличение соотношения альбумин/креатинин мочи. Применение фозиноприла приводило к статистически значимым увеличению СКФ, ЭПК и снижению ПСС при выявленной тенденции к повышению ЭПП. Включение в режим фармакотерапии глутоксима во 2-й группе сопровождалось дальнейшим увеличением показателей СКФ, ЭПК, ЭПП и снижением ПСС, достоверно отличавшихся от аналогичных показателей в 1-й группе (табл. 1).

Проведен статистический анализ показателей гормонально-метаболического профиля (табл. 2). Обнаружена утренняя гипергликемия, несмотря на введение экзогенного инсулина. Одновременно выявлено уменьшение содержания кортизола в сыворотке крови в утренние часы. Зарегистрировано

Таблица 2

Динамика показателей гормонально-метаболического профиля и протеинурии у пациентов с СД типа 1 и АГ на фоне приема фозиноприла и глутоксима ($M \pm SEM$)

Показатель	До назначения фозиноприла	После назначения фозиноприла	Фозиноприл + глутоксим
Минимальный уровень глюкозы, ммоль/л	11,92 ± 0,77	4,91 ± 0,43***	4,01 ± 1,55***
Максимальный уровень глюкозы, ммоль/л	19,93 ± 0,93	8,59 ± 0,58**	5,48 ± 0,59***
Hb A _{1c} , %	10,13 ± 0,48	8,39 ± 0,44**	7,11 ± 0,38***
АКТГ, пмоль/мл	55,77 ± 1,97	40,13 ± 4,49**	32,29 ± 3,49***
Кортизол, нмоль/л	392,55 ± 12,89	702,41 ± 10,99**	691,39 ± 12,74**
Альбумины, %	39,25 ± 0,08	48,46 ± 2,14**	50,04 ± 2,29***
Транскортин, мкмоль/л	0,56 ± 0,016	0,601 ± 0,009*	0,62 ± 0,012**
Креатинин, мкмоль/л	86,37 ± 4,58	78,62 ± 2,91*	73,26 ± 1,68***
Протеинурия, г/сут	1,58 ± 0,019	1,01 ± 0,127***	0,63 ± 0,166***
Альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	12,11 ± 0,09	1,74 ± 0,08***	1,71 ± 0,07***

уменьшение утренней концентрации транскортина и альбумина. Применение фозиноприла у больных с ДН приводило к статистически достоверному снижению максимального и минимального уровня глюкозы и $Hb A_{1c}$. Прием фозиноприла способствовал восстановлению секреции гормонов и транспортных белков. Добавление в разработанный режим лекарственной профилактики глукосима сопровождалось нормализацией показателей гормонально-метаболического профиля пациентов. В группе больных, длительно принимавших фозиноприл, зарегистрировано статистически достоверное устранение микроальбуминурии с последующим снижением отношения альбумин/креатинин мочи на фоне приема глукосима (см. табл. 2).

У больных СД типа 1 и АГ выявлены тенденция к снижению количества Т-клеток ($CD3^+$), статистически значимое уменьшение количества $CD16^+$, наличие недостаточности по количеству $CD4^+$, $CD8^+$, $CD25^+$. Одновременно обнаружено увеличение количества $CD72^+$, апоптотических $CD95^+$, уровня IgM, IgG, IgA, ЦИК и провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ-1. Отмечалось увеличение индексных показателей, что свидетельствует об интенсификации функциональной активности В-лимфоцитов (табл. 3). В группе пациентов, принимавших фозиноприл, обнаружены достоверные различия с исходными показателями содержания лейкоцитов, лимфоцитов, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, индекса $CD4^+/CD8^+$, $CD72^+$, IgA, уровень которых статистически значимо увеличивается при наличии лишь тенденции к повышению количества $CD16^+$ и $CD25^+$. Одновременно отмечаются статистически значимое уменьшение количества апоптотических $CD95^+$, IgG, ЦИК и тенденция к снижению содержания провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ-1. Расчет индексных показателей показал, что на фоне приема фозиноприла отмечается снижение исходно повышенной функциональной активности В-лимфоцитов. При добавлении в режим фармакотерапии глукосима наблюдается статистически достоверная нормализация всех иммунологических показателей.

Обнаруженное в ходе настоящего исследования более выраженное снижение максимального и минимального уровня глюкозы плазмы крови и $Hb A_{1c}$ на фоне приема фозиноприла может свидетельствовать о наличии в механизме его действия гормонально-метаболической составляющей. Механизм достижения стабильного профиля глюкозы на фоне приема фозиноприла, обеспечивающий предотвращение прогрессирования ДН, может быть связан с наличием в спектре его фармакологической активности антиглюкокортикоидного эффекта. Представляется вероятным, что создается определенный диапазон концентраций кортизола, обеспечивающий отсутствие перmissive эффекта глюкокортикоидов в отношении катехоламинов, что способствует улучшению центральной и почечной гемодинамики и обеспечивает уменьшение уровня гликемии. Антипротеинурический эффект фозиноприла способствует созданию более высокой концентрации транспортных белков для кор-

Таблица 3

Динамика показателей иммунологических тестов у пациентов с СД типа 1 и АГ на фоне приема фозиноприла и глукосима ($M \pm SEM$)

Показатель	До назначения фозиноприла	После назначения фозиноприла	Фозиноприл + глукосим
Лейкоциты, $10^9/л$	$4,51 \pm 0,056$	$5,24 \pm 0,056^{**}$	$6,47 \pm 0,059^{***}$
Лимфоциты, $10^9/л$	$1,518 \pm 0,012$	$2,07 \pm 0,021^{**}$	$2,12 \pm 0,021^{***}$
$CD3^+$, $10^9/л$	$0,85 \pm 0,004$	$1,036 \pm 0,002^{**}$	$1,37 \pm 0,0038^{***}$
$CD4^+$, $10^9/л$	$0,77 \pm 0,0017$	$0,85 \pm 0,001^{**}$	$0,93 \pm 0,001^{***}$
$CD8^+$, $10^9/л$	$0,23 \pm 0,0007$	$0,25 \pm 0,001^{**}$	$0,56 \pm 0,002^{***}$
$CD4^+/CD8^+$	$3,099 \pm 0,02$	$2,85 \pm 0,04^{**}$	$1,56 \pm 0,006^{***}$
$CD16^+$, %	$9,49 \pm 0,24$	$9,77 \pm 0,57^*$	$13,27 \pm 0,96^{***}$
$CD25^+$, $10^9/л$	$8,92 \pm 0,09$	$9,49 \pm 0,03^*$	$30,44 \pm 0,78^{***}$
$CD72^+$, $10^9/л$	$0,55 \pm 0,003$	$0,50 \pm 0,0003^*$	$0,43 \pm 0,001^{***}$
$CD95^+$, $10^9/л$	$9,49 \pm 0,24$	$10,77 \pm 0,57^*$	$13,27 \pm 0,96^{***}$
IgA, г/л	$1,85 \pm 0,0006$	$1,89 \pm 0,0002^*$	$1,92 \pm 0,0001^{***}$
IgM, г/л	$1,74 \pm 0,0004$	$1,74 \pm 0,0003^*$	$1,15 \pm 0,0001^{***}$
IgG, г/л	$15,54 \pm 0,19$	$14,41 \pm 0,04^{**}$	$11,78 \pm 0,07^{***}$
Индексы:			
IgG/B	$25,06 \pm 0,13$	$24,79 \pm 0,21^*$	$19,69 \pm 0,72^{**}$
IgA/B	$4,35 \pm 0,002$	$4,29 \pm 0,002^{**}$	$3,73 \pm 0,014^{***}$
IgM/B	$2,52 \pm 0,001$	$2,44 \pm 0,001^{**}$	$2,39 \pm 0,001^{***}$
(IgG + A + M)/B	$31,82 \pm 0,14$	$32,52 \pm 0,15^*$	$28,77 \pm 0,24^{**}$
ЦИК, отн. ед.	$4,36 \pm 0,03$	$4,19 \pm 0,06^*$	$1,66 \pm 0,03^{***}$
ФНО α , пг/мл	$127,93 \pm 3,3$	$110,22 \pm 4,4^{***}$	$103,25 \pm 1,1^{***}$
ИЛ-1, пг/мл	$40,23 \pm 0,36$	$39,44 \pm 0,22^*$	$32,84 \pm 0,23^{***}$

тизола со снижением активной фракции гормона, что может также обеспечивать уменьшение перmissive эффекта. Одновременно гипотетически возможно уменьшение синтеза АПФ на генетическом уровне, опосредуемого глюкокортикоидами через гормонрецепторные взаимодействия, что также способствует улучшению внутривисцеральной гемодинамики [1]. Устранение повреждающего воздействия гипергликемии на микроциркуляторное русло почек является важным фактором, способствующим наряду с блокадой АПФ уменьшению стойкой гиперфильтрации, гиперперфузии почек вследствие снижения ПСС при уменьшении спазма выносящей артериолы и увеличения ЭПП и ЭПК. Вероятно, антиглюкокортикоидный эффект фозиноприла обеспечивает снижение концентрации ИЛ-1 и ФНО α , что приводит к уменьшению выраженности апоптотического процесса как в эндотелии сосудистой стенки, так и в почечной паренхиме, что препятствует прогрессированию нефросклероза.

Бивалентные биологические эффекты глукосима, заключающиеся в модулирующем воздействии на внутриклеточные процессы тиолового обмена [5] и тем самым определяющие регуляцию генетических и метаболических процессов в клетках эндотелия сосудов почек, β -клетках островков поджелудочной железы и иммунокомпетентных клетках, обусловлены усилением трансмембранной передачи сигнала от инсулина через активацию PI3-киназы и пострецепторной передачи сигнала при ко-стимуляции через $CD28^+$ Т-клеток хелперной субпопуляции ($CD4^+$), восстановлением активности

Th2-типа с увеличением синтеза ИЛ-2 и подавлением активности Th1-типа с уменьшением синтеза ИЛ-1, ФНО α . Глутоксим может способствовать увеличению активности антиапоптогенных факторов в клетках иммунной системы, β -клетках поджелудочной железы и эндотелиальных клетках (протоонкогенов Bcl-XL, Bcl-2, факторов PDX-1 и C/EBP), приводящему к усилению их репарационного потенциала при увеличении активности апоптогенных факторов (гена *bax*, экспрессии гена *p53*, *c-fos*-гена, Fas-зависимого механизма, МАП-зависимого пути активации ядерных транскрипционных факторов — *c-jun*-зависимой активации AP1, а также ATF2, NF κ B), что обеспечивает дифференцированное воздействие на нормальные и трансформированные клетки.

Таким образом, механизм нефропротективного действия при комбинированном применении фозиноприла и глутоксима на фоне ИТ включает в себя восстановление нормального функционирования клеток эндотелия клубочков и почечного эпителия и защиту их от губительного воздействия гормонально-метаболических, иммунных и гемодинамических нарушений, которые имеют место при СД типа I и АГ.

Выводы

1. Продемонстрирована выраженная эффективность комбинированного применения ингибитора АПФ фозиноприла и модификатора биологического ответа глутоксима в отношении показателей почечной гемодинамики при СД типа I и АГ.

2. Обнаружено наличие связи между стабилизацией показателей почечной гемодинамики, с одной стороны, и белкового спектра плазмы крови, устранением протеинурии, с другой стороны, на фоне приема фозиноприла и глутоксима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голицов П. П. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — Т. 42, № 3. — С. 51—53.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Шереметьева О. В. // Клин. фармакол. и тер. — 1993. — № 3. — С. 22—26.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
4. Ивлева А. Я., Мусеев В. С. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 4. — С. 52—58.
5. Кожмякин Л. А., Белохаостов А. С., Антонов В. Г. и др. // Вопр. онкол. — 1999. — Т. 45, № 6. — С. 54—57.
6. Шестакова М. В., Мухин Н. А., Дедов И. И. и др. // Тер. арх. — 1991. — № 6. — С. 50—55.
7. Fuiuhara C., Padilka R., Latz R. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 286—293.

Поступила 27.08.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.11-006.2-031.14-07:616.154:577.175.5/6

Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, А. А. Пищулин, Т. Н. Тодуа, В. Г. Шлыкова

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В НАДПОЧЕЧНИКАХ И ГОНАДАХ У БОЛЬНЫХ ПОЛИКИСТОЗОМ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОБЕ С БУСЕРЕЛИНОМ

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

Взаимоотношения между секрецией гонадотропных гормонов гипофиза, состоянием андрогенной, глюкокортикоидной функций надпочечников и стероидогенной функцией яичников исследовали у 21 больной с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и 7 здоровых женщин в условиях стимуляции гонадотропной секреции агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона бусерелином. Показано, что в условиях стимуляции секреция кортизола не изменяется. В зависимости от исходного уровня дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГА-С) выявлено изменение секреции дегидроэпиандростерона и его предшественника 17-ОН-прегненолона. При нормальном исходном уровне ДГА-С содержание гормонов увеличивается, при высоком содержании не изменяется. Стимуляция гонадотропной секреции приводит к большей диссоциации в секреции ЛГ и ФСГ у больных с СПЯ, увеличивая отношение ЛГ/ФСГ, наиболее выраженное у больных с нормальным исходным уровнем ДГА-С. Уровень ароматазной активности в условиях стимуляции увеличивается у больных с высоким исходным уровнем ДГА-С и остается без изменения у другой группы больных. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что стимуляция гонадотропной секреции бусерелином может сопровождаться активацией синтеза андрогенов надпочечников у части больных с СПЯ. В зависимости от исходной андрогенной активности надпочечников стимуляция гонадотропной секреции бусерелином сопровождается повышением ароматазной активности.

Relationships between the secretion of gonadotropic hormones of the pituitary gland, the androgenic and glucocorticoid functions of the adrenals and the steroidogenic function of the ovaries were studied in 21 patients with the ovarian polycystic syndrome (OPS) and in 7 healthy women in test with buserelin, a gonadotropin-releasing agonist. When stimulated with cortisole, the secretion remained unchanged. Depending on the baseline level of dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS), a change was found in the secretion of dehydroepiandrosterone (DHA) and its precursor 17-OH-pregnenolone. With the normal baseline level of DHAS, the content of hormones increases while with its high level, their content does not change. The stimulation of gonadotropic secretion results in a higher disassociation in the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in patients with OPS, by increasing the LH/FSH ratio that is most significant in patients with the normal level of DHAS. Under stimulation, aromatase activity becomes higher in patients with high DHAS levels and remains unchanged in the other group of patients. The findings may lead to the conclusion that buserelin-induced stimulation of gonadotropic secretion may be accompanied by the activated synthesis of adrenal androgens in some patients with OPS. Depending on the baseline androgenic activity of the adrenals, buserelin-induced stimulation of gonadotropic secretion is attended by a higher aromatase activity.

Изменение андрогенной функции надпочечников у больных с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) широко обсуждается в литературе. Показано, что у 2/3 таких больных наблюдается высокий уровень основного надпочечникового андрогена — дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГА-С), который секретируется исключительно надпочечниками. Содержание АКТГ и кортизола (F) у таких больных находится в нормальном интервале значений [2, 3]. Увеличенная секреция андрогенов в ответ на введение АКТГ, по мнению некоторых исследователей [5, 6, 8], свидетельствует об увеличении реактивности надпочечников у больных с СПЯ.

Механизм, регулирующий секрецию андрогенов надпочечников у человека в физиологических условиях, окончательно не выяснен. В последние годы было установлено, что сетчатая зона коры надпочечников, ответственная за синтез и секрецию андрогенов в надпочечниках в норме, содержит рецепторы как к ЛГ, так и к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ) [4, 10, 11]. Участвуют ли гонадотропные гормоны в регуляции секреции надпочечниковых андрогенов и какова их роль в этом процессе у больных с СПЯ, неясно. Больные с СПЯ, как известно, имеют повышенный уровень ЛГ. Введение аналогов ГнРГ приводит к увеличению секреции 17-ОН-прогестерона (17-ОН-П) у большинства больных с СПЯ в большей степени, чем у здоровых женщин [13]. Длительное ингибирование секреции гонадотропинов агонистами ГнРГ достоверно снижает секрецию эстрогенов, но не оказывает значительного влияния на секрецию андрогенов [15]. Вместе с тем нами показано, что продолжительное введение бусерелина ингибирует гонадотропную секрецию, и у части больных с СПЯ регистрируется активация синтеза андрогенов надпочечников по $\Delta 5$ -пути: прегненолон \rightarrow 17-ОН-прегненолон (17-ОН-Пр) \rightarrow дегидроэпиандростерон (ДГА) \rightarrow ДГА-С [1]. Механизмы, приводящие к активации синтеза надпочечниковых андрогенов в условиях длительного ингибирования гонадотропинов, неизвестны. Неясно также, наблюдается ли данный эффект при стимуляции гонадотропинов в условиях "острой" пробы с бусерелином и как это связано с повышенным исходным уровнем ДГА-С.

В настоящей работе нами проведено сравнительное исследование секреции основных стероидных гормонов яичников и надпочечников, а также их предшественников у больных с СПЯ с разным исходным уровнем ДГА-С и у группы здоровых женщин в базальных условиях и через 24 ч после стимуляции гонадотропинов аденогипофиза известным агонистом ГнРГ бусерелином.

Материалы и методы

Обследована 21 больная с СПЯ в возрасте от 17 до 33 лет (средний возраст $25,3 \pm 5,5$ года) с длительностью заболевания от 2,5 до 15 лет. Диагноз СПЯ ставили на основании общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В исследование включали больных с хронической ановуляцией, гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников,

подтвержденными УЗИ. По исходному уровню ДГА-С больные были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 9 больных с нормальным исходным уровнем ДГА-С (1450 ± 351 нмоль/л), во 2-ю — 12 больных с повышенным уровнем гормона (3574 ± 774 нмоль/л). В качестве контроля обследовали 7 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом на 5–7-й день менструального цикла. Всем больным и здоровым женщинам была проведена проба с агонистом люлиберина супрефактом фирмы "Авентис" (Германия). Супрефакт (ацетат бусерелина) вводили в дозе 500 мкг подкожно, в область передней брюшной стенки, параумбикально. В крови больных и здоровых перед введением бусерелина (0 мин) и через 1, 4 и 24 ч определяли содержание ЛГ и ФСГ методами РИА с помощью стандартизованных реактивов ВОЗ [14].

Кроме того, в точках 0 и 24 ч с помощью методов, разработанных в гормональной лаборатории ЭНЦ РАМН [7], определяли содержание тестостерона (Т), эстрадиола (E_2), прогестерона (П), 17-ОН-П, 17-ОН-Пр, ДГА, ДГА-С и F. Результаты исследования обрабатывали с помощью пакета прикладных программ "Statistica". Данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($X \pm x$). Статистическую значимость различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента для независимых выборок.

Интервалы уровней гормонов для использованных в исследованиях методов у здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла были следующими: ЛГ — 3–12 Ед/л; ФСГ — 1,6–6,6 Ед/л; E_2 — 50–620 пмоль/л; Т — 0,8–2,7 нмоль/л; ДГА — 10–55 нмоль/л; ДГА-С — 1000–5500 нмоль/л; 17-ОН-П — 1,5–5,9 нмоль/л; 17-ОН-Пр — 0–15 нмоль/л; F (8 ч) — 150–650 нмоль/л; П — 1,1–4,1 нмоль/л.

Результаты и их обсуждение

Исходный уровень ДГА-С в контрольной группе женщин находился в пределах от 866 до 1940 нмоль/л, в среднем составляя 1325 ± 435 нмоль/л. У больных 1-й группы содержание ДГА-С составляло 992–1903 нмоль/л, в среднем 1411 ± 338 нмоль/л. Во 2-й группе исходный уровень ДГА-С составлял 2345–4991 нмоль/л (в среднем 3574 ± 774 нмоль/л) и был статистически значимо выше по сравнению с таковым в 1-й группе больных и в контроле ($p < 0,05$; рис. 1).

Результаты исследования гонадотропных гормонов (базальный уровень и прирост в ответ на введение бусерелина) (см. рис. 1, 2) показали, что исходный уровень ФСГ как у отдельных больных с СПЯ, так и в среднем по группам не отличается от уровня у здоровых женщин. Исходное содержание ЛГ у 44% больных 1-й группы и у 50% больных 2-й группы было повышено по сравнению со здоровыми женщинами. Повышено также соотношение ЛГ/ФСГ у 50% больных 1-й группы и у 56% — 2-й (рис. 3). Исходное содержание в среднем по группам 17-ОН-Пр, ДГА, F и E_2 у больных и здоровых женщин значимо не различалось. Содержание 17-ОН-П у 33% больных 1-й и у 40% 2-й группы повышено, хотя в среднем существенно не отличается от такового у здоровых женщин. Содержание Т у

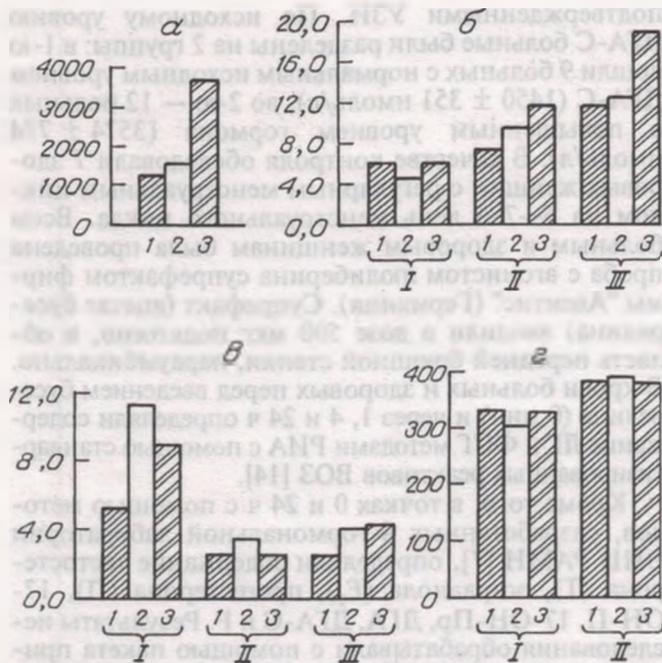


Рис. 1. Исходное содержание гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови у больных с СПЯ и здоровых женщин.

а — ДГА-С (в нмоль/л); б. 1 — 17-ОН-П (в нмоль/л); II — 17-ОН-Пр (в нмоль/л); III — ДГА (в нмоль/л); в. 1 — ЛГ (в Ед/л); II — ФСГ (в Ед/л); III — Т (в нмоль/л); г. 1 — F (в нмоль/л); II — E; (в пмоль/л).
Здесь и на рис. 2-4: 1 — контрольная группа; 2 — 1-я группа больных с СПЯ; 3 — 2-я группа больных с СПЯ.

больных 1-й и 2-й групп было значимо повышено по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$ и $< 0,01$ соответственно; см. рис. 1), что сопровождалось дисбалансом соотношения E_2/T . У больных обеих групп оно было снижено (см. рис. 3).

Введение бусерелина приводило к увеличению секреции ЛГ и ФСГ как у больных, так и у здоровых женщин. Абсолютный прирост (Δ) ЛГ у больных обеих групп в среднем на 30% выше по сравнению с нормой. Однако процент величины прироста (% Δ) относительно исходного уровня в обеих группах больных с СПЯ в среднем на 30% ниже по сравнению с контролем. Абсолютный прирост ФСГ (Δ), как и процент прироста в группах больных с СПЯ, снижен в среднем на 30-40% по сравнению со здоровыми женщинами (см. рис. 2). Соотношение Δ ЛГ/ Δ ФСГ по сравнению с контролем, как и их исходное соотношение, у больных 2-й группы остается повышенным в том же проценте случаев (56), но увеличивается до 70% у больных 1-й группы. Увеличение доли женщин с повышенным соотношением Δ ЛГ/ Δ ФСГ в 1-й группе больных свидетельствует о большей диссоциации в секреции гонадотрофами ЛГ и ФСГ при их стимуляции гонадолиберинном.

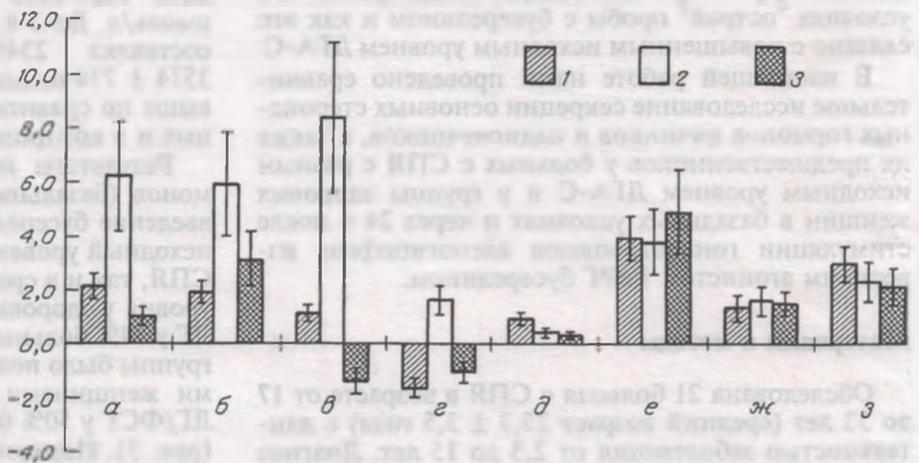


Рис. 2. Прирост (Δ) уровня гормонов в ответ на введение бусерелина у здоровых женщин и больных с СПЯ.

По оси ординат — прирост 17-ОН-Пр, 17-ОН-П, ДГА (в нмоль/л), ДГА-С (в нмоль/л · 10²), Т (в нмоль/л), E, (в пмоль/л · 10²), ЛГ (в Ед/л · 10²), ФСГ (в Ед/л · 10).
а — 17-ОН-Пр; б — 17-ОН-П; в — ДГА; г — ДГА-С; д — Т; е — E; ж — ЛГ; з — ФСГ.

У обследованных женщин, как в контроле, так и в группах больных, не выявлено значимого изменения содержания Т при введении бусерелина. Содержание E_2 увеличивалось у всех обследуемых женщин в 2-2,5 раза (см. рис. 3), однако величина прироста E_2 в ответ на введение бусерелина не различалась у здоровых и больных (см. рис. 2). Поэтому соотношение E_2/T через 24 ч от начала введения бусерелина у больных 1-й группы было значимо снижено по сравнению с контролем ($p < 0,01$; см. рис. 3).

Содержание 17-ОН-П через 24 ч увеличивалось у всех обследуемых женщин, причем в контрольной группе прирост был наименьшим (см. рис. 2, 4). Наиболее выраженный и статистически значимый по сравнению с контролем ($p < 0,02$) прирост 17-ОН-П выявлен в 1-й группе больных. В группе больных с исходно высоким уровнем ДГА-С прирост 17-ОН-П не отличался от такового у здоровых женщин.

Увеличенный ответ 17-ОН-П на введение бусерелина отмечают многие авторы. Результаты исследований R. Rosenfield и соавт. [13] свидетельствуют об увеличении секреции андрогенов при введении бусерелина. По мнению авторов, такой ответ обусловлен генерализованной активностью текального стероидогенеза по пути $Pr \rightarrow P \rightarrow 17-OH-P \rightarrow$ андростендион $\rightarrow T$. Однако нами не выявлено увеличения уровня Т у обследуемых больных по сравнению со здоровыми женщинами и наши данные не свидетельствуют об усиленной активности текального стероидогенеза в ответ на стимуляцию.

Таким образом, у больных с СПЯ и исходно нормальным уровнем ДГА-С в ответ на введение бусерелина в большей степени наблюдается диссоциация между секрецией ЛГ и ФСГ в сторону увеличения секреции ЛГ по сравнению с больными с высоким уровнем ДГА-С. В этой же группе больных по сравнению с контролем снижено превращение андрогенов в эстрогены, что может быть следствием сниженной активности ароматазы.

Содержание F и ДГА-С через 24 ч от начала введения бусерелина не изменялось ни у здоровых, ни у больных с СПЯ (см. рис. 2, 4). В то же время содержание 17-ОН-Пр и свободного ДГА у больных 1-й группы увеличилось по сравнению с исходным уровнем примерно в 1,5 раза и было статистически значимым. В контрольной группе и у больных 2-й группы в среднем содержание 17-ОН-Пр и ДГА не изменялось по сравнению с исходным (см. рис. 2, 4).

Таким образом, в результате стимуляции гонадотрофов бусерелином у больных с СПЯ и здоровых женщин не получено разницы в приросте T и E₂. Однако величина отношения E₂/T, свидетельствующая об ароматазной активности, значимо снижена у больных 1-й группы. В этой же группе больных с исходно нормальным уровнем ДГА-С секреция 17-ОН-П увеличивается в большей степени по сравнению со здоровыми и больными 2-й группы. Прирост ДГА и 17-ОН-Пр у этих же больных как по абсолютной величине, так и по проценту прироста, также увеличен по сравнению с контролем и больными 2-й группы.

При сравнении клинических характеристик больных 1-й и 2-й групп у них не отмечено существенных различий.

Увеличение продукции надпочечниковых стероидов в ответ на введение агонистов ГнРГ отмечено в опубликованных работах. Так, увеличение экскреции с мочой 17-ОН-Пр после введения производного ГнРГ нафарелина у больных с СПЯ отмечается в исследованиях Р. Lurra и соавт. [9]. Повышение уровня ДГА и 17-ОН-Пр в крови в ответ на введение этого же агониста зарегистрировано R. Rosenfield и соавт. [13].

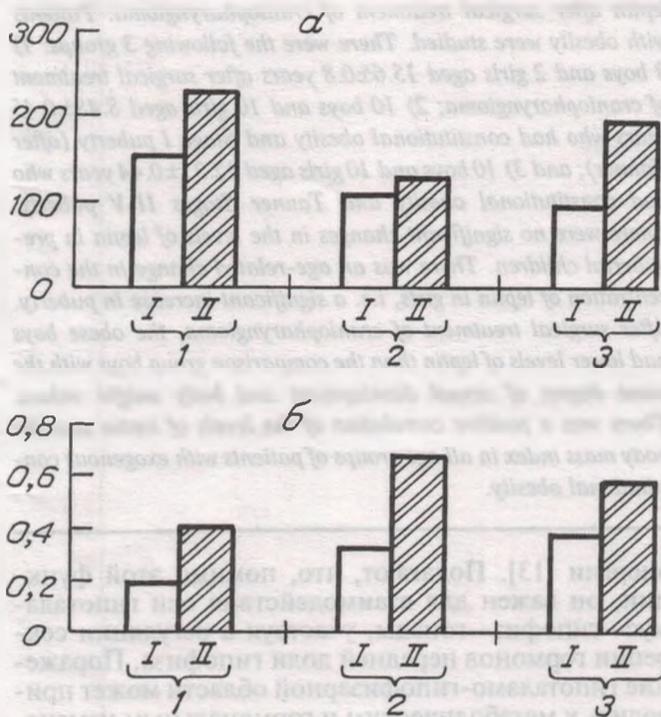


Рис. 3. Отношения E₂/T (а) и ЛГ/ФСГ (б) у здоровых женщин и больных с СПЯ в исходном состоянии (I) и через 24 ч после введения бусерелина (II).

По осям ординат — величина отношения содержания гормонов.

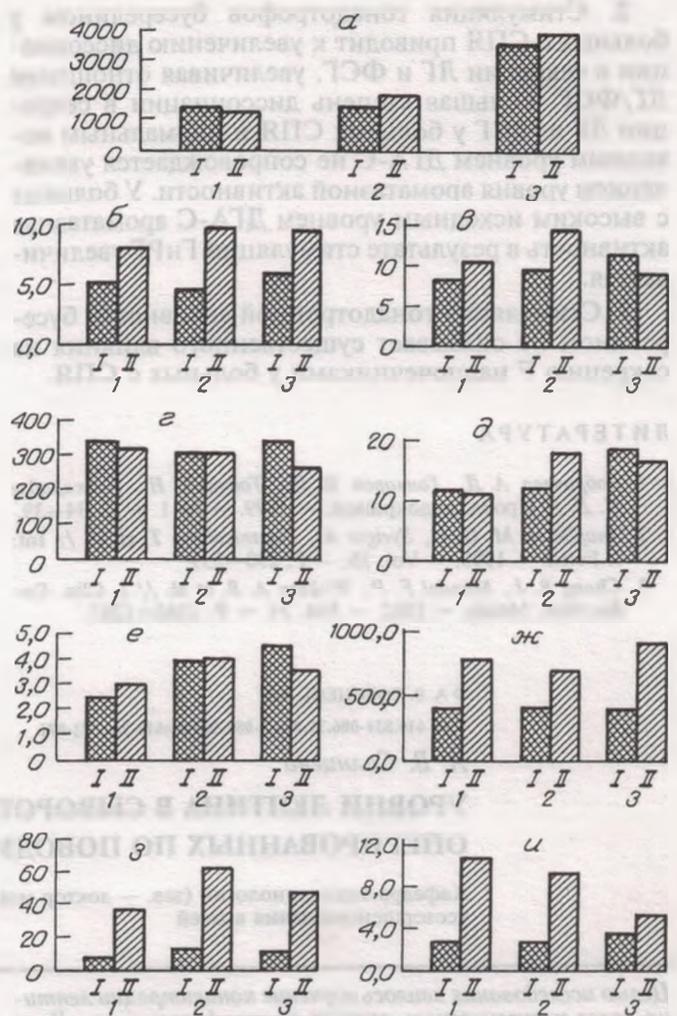


Рис. 4. Содержание стероидных и гонадотропных гормонов у здоровых женщин и больных с СПЯ в исходном состоянии (I) и через 24 ч после введения бусерелина (II).

а — ДГА-С (в нмоль/л); б — 17-ОН-П (в нмоль/л); в — 17-ОН-Пр (в нмоль/л); г — F (в нмоль/л); д — ДГА (в нмоль/л); е — T (в нмоль/л); ж — E₂ (в пмоль/л); з — ЛГ (в Ед/л); и — ФСГ (в Ед/л).

Механизмы, приводящие к активации синтеза надпочечниковых андрогенов у больных с СПЯ при введении агонистов ГнРГ, остаются неизвестными. Возможно, это обусловлено непосредственно самим бусерелином, так как его биологическое действие может быть реализовано на уровне самого надпочечника, имеющего рецепторы к ГнРГ [12]. В то же время этот эффект может быть обусловлен выбросом эндогенных гонадотропинов. По данным Ch. Rao [11], введение хорионического гонадотропина увеличивает секрецию ДГА сетчатой зоны коры надпочечников.

Выводы

1. Секреция ДГА и его предшественника 17-ОН-Пр при введении бусерелина у больных с СПЯ изменяется в зависимости от исходного уровня ДГА-С. При высоком исходном уровне ДГА-С у больных секреция этих гормонов не изменяется, при нормальном исходном уровне ДГА-С секреция ДГА и 17-ОН-Пр увеличивается.

2. Стимуляция гонадотрофов бусерелином у больных с СПЯ приводит к увеличению диссоциации в секреции ЛГ и ФСГ, увеличивая отношение ЛГ/ФСГ. Большая степень диссоциации в секреции ЛГ и ФСГ у больных СПЯ и нормальным исходным уровнем ДГА-С не сопровождается увеличением уровня ароматазной активности. У больных с высоким исходным уровнем ДГА-С ароматазная активность в результате стимуляции ГнРГ увеличивается.

3. Стимуляция гонадотропной активности бусерелином не оказывает существенного влияния на секрецию F надпочечниками у больных с СПЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добрачева А. Д., Гончаров Н. П., Тодуа Т. Н., Нишарадзе И. Д. // Пробл. эндокринолог. — 1999. — № 1. — С. 34—39.
2. Anaplioton M. G. L., Syrigos K., Papanicolaou T. et al. // Int. J. Fertil. — 1990. — Vol. 35. — P. 230—239.
3. Chang R. J., Mandel F. P., Wolfson A. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 1265—1267.

4. Eidine K. A., Hendricks D. T., Millar R. P. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 1792—1795.
5. Fruzzetti F., De Lozenzo D., Ricci C. et al. // Fertil. and Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 734—741.
6. Gennarely G., Holte J., Stridsberg M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 76—81.
7. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Prog. of the Sth. Symp. on the Anal. of Ster. — Szombathely, Hungary, 1993. — P. 407—426.
8. Lanzone A., Patraglia F., Fulghesu A. M. et al. // Fertil. and Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 1195—1199.
9. Luppa P., Miller B., Jacob K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 280—286.
10. Pabon J. F., Lee Z. M., Sanfilippo J. S. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 81. — P. 2397—2400.
11. Rao Ch. V. 10 World Congress on Human Reproduction, May 4—8, 1999, Salvador, Brazil. — P. 128.
12. Reznardo L. A., Petrali J. P., Weiss L. P. // J. Histochem. Cytochem. — 1978. — Vol. 26. — P. 613—617.
13. Rosenfield R. L., Barnes R. B., Ehrmann D. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 1686—1692.
14. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcont S. L. // WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992.
15. Williams J. A., Shaw R. W., Burford G. // Clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 31. — P. 345—353.

Поступила 24.01.01

© А. В. СОЛНЦЕВА, 2003

УДК 616.831-006.31-053.2-089.168-06:616-056.52]-074

А. В. Солнцева

УРОВНИ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КРАНИОФАРИНГИОМЫ

Кафедра эндокринологии (зав. — доктор мед. наук Л. И. Данилова) Белорусского государственного института усовершенствования врачей

Целью исследования явилось изучение концентрации лептина после хирургического лечения краниофарингиомы. Были обследованы следующие группы больных с ожирением: 1-я — лица после оперативного лечения краниофарингиомы (8 лиц мужского пола и 2 — женского, возраст $15,6 \pm 0,8$ года), 2-я — больные с экзогенно-конституциональным ожирением и I стадией пубертата по Таннеру (10 мальчиков и 10 девочек, возраст $8,48 \pm 0,45$ года), 3-я — пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением и II—V стадией пубертата по Таннеру (10 лиц мужского пола и 10 — женского, возраст $12,31 \pm 0,44$ года). Не отмечено значительных изменений уровня лептина у детей с допубертатной стадией полового развития. Выявлено зависимое от возраста изменение концентрации лептина у девочек: достоверное повышение в пубертате. У лиц мужского пола с ожирением после хирургического лечения краниофарингиомы уровень лептина значительно ниже по сравнению с лицами мужского пола группы сравнения с идентичной степенью полового развития и показателями массы тела. Во всех возрастных группах больных с ожирением экзогенно-конституционального генеза наблюдается положительная корреляция значений лептина и индекса массы тела.

The study was undertaken to investigate the concentrations of leptin after surgical treatment of craniopharyngioma. Patients with obesity were studied. There were the following 3 groups: 1) 8 boys and 2 girls aged 15.6 ± 0.8 years after surgical treatment of craniopharyngioma; 2) 10 boys and 10 girls aged 8.48 ± 0.45 years who had constitutional obesity and Stage I puberty (after Tanner); and 3) 10 boys and 10 girls aged 12.31 ± 0.44 years who had constitutional obesity and Tanner Stages II-V puberty. There were no significant changes in the levels of leptin in prepubertal children. There was an age-related change in the concentration of leptin in girls, i.e. a significant increase in puberty. After surgical treatment of craniopharyngioma, the obese boys had lower levels of leptin than the comparison group boys with the same degree of sexual development and body weight values. There was a positive correlation of the levels of leptin and the body mass index in all age groups of patients with exogenous constitutional obesity.

Исследования последних лет свидетельствуют об участии нейрогормонального медиатора лептина в регуляции жировой массы организма [4, 15]. Продуцируемый дифференцированными адипоцитами в кровь, он связывается с об-рецепторами гипоталамуса, расположенными в вентромедиальных, паравентрикулярных, перивентрикулярных ядрах [1]. По механизму обратной связи лептин оказывает подавляющее действие на уровень нейропептида Y, снижая аппетит и увеличивая расход

энергии [13]. Полагают, что, помимо этой функции, он важен для взаимодействия оси гипоталамус—гипофиз—гонады, участвуя в регуляции секреции гормонов передней доли гипофиза. Поражение гипоталамо-гипофизарной области может приводить к метаболическим и гормональным изменениям, сходным с изменениями у мышей генетической линии ob/ob [3].

Одной из наиболее часто встречающихся опухолей мозга в детском и подростковом возрасте, свя-

занной с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью, является краниофарингиома. У пациентов, оперированных по поводу данного заболевания, нередко отмечается ожирение, генез которого до настоящего времени остается дискуссионным [11].

В связи с этим целью нашей работы явилось уточнение вопроса: связано ли ожирение после оперативного лечения краниофарингиомы с нарушениями продукции эндогенного лептина.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включено 50 детей и подростков (28 лиц мужского пола и 22 — женского) в возрасте от 7,9 до 17,6 года, которые были представлены на амбулаторном эндокринологическом приеме в университетской клинике Шарите — Вирхов-клиникум (Берлин). Основную группу составили 10 больных (8 лиц мужского пола и 2 — женского, возраст $15,6 \pm 0,8$ года), наблюдающихся после нейрохирургического лечения краниофарингиомы (1-я группа). Все пациенты данной группы получали адекватную заместительную терапию десмопрессином, гидрокортизоном ($5-15$ мг/м²), тироксином ($50-150$ мкг/сут). Группы сравнения составили дети с допубертатной (I стадия по Таннеру) стадией полового развития (10 мальчиков и 10 девочек, возраст $8,48 \pm 0,45$ года; 2-я группа) и пациенты со II—V стадией пубертата по Таннеру (10 лиц мужского пола и 10 — женского, возраст $12,31 \pm 0,44$ года; 3-я группа), у которых рутинные методы клинического и лабораторного обследования не выявили никаких отклонений, кроме экзогенно-конституционального ожирения, и которые на момент обследования не принимали лекарств.

Антропометрические измерения проводили по стандартной технике с точностью измерения для роста 0,1 см, для массы тела 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали в килограммах на квадратный метр. Все обследованные имели ИМТ более 85% перцентили, характерной для данного возраста и пола. Определение стадии полового развития проводили на основании метода Таннера [8, 9].

Кровь брали между 8 и 10 ч после 12-часового ночного голодания. После центрифугирования полученные сывороточные пробы замораживали для дальнейшего анализа. Концентрации сывороточного лептина определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы "Mediagnost" (Германия).

Статистическую обработку материалов осуществляли с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий средних величин оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты исследования сывороточных концентраций лептина в разных возрастных группах приведены в таблице. В группе детей с экзогенно-конституциональным ожирением допубертатного возраста выявлено, что после коррекции степени ожирения уровень лептина был сходен у мальчиков и девочек. У обследованных пубертат-

Концентрация лептина в сыворотке крови детей и подростков с ожирением экзогенно-конституционального генеза допубертатного (2-я группа), пубертатного (3-я группа) возраста и в группе оперированных по поводу краниофарингиомы (1-я группа)

Группа обследованных	Пол	Число больных	Возраст, годы	ИМТ, кг/м ²	Лептин, нг/мл
1-я	М.	8	$14,89 \pm 0,73$	$25,96 \pm 1,85$	$10,75 \pm 2,17^*$
	Ж.	2	$16,30 \pm 0,92$	$29,46 \pm 0,40$	$28,20 \pm 0,07$
2-я	М.	10	$8,27 \pm 0,54$	$26,90 \pm 0,54$	$22,97 \pm 2,36$
	Ж.	10	$8,69 \pm 0,45$	$24,68 \pm 1,26$	$19,22 \pm 2,76$
3-я	М.	10	$13,17 \pm 0,71$	$29,58 \pm 1,05$	$20,15 \pm 2,61$
	Ж.	10	$11,44 \pm 0,61$	$28,32 \pm 1,11$	$28,70 \pm 3,02^*$

Примечание. * — различия достоверны при $p < 0,05$.

ного возраста отмечалось выраженное половое различие концентрации лептина в сыворотке крови: повышение значения у лиц женского пола ($28,70 \pm 3,02$ нг/мл) и снижение — у лиц мужского пола ($20,15 \pm 2,61$ нг/мл). По-видимому, выявленный в нашей работе характер взаимоотношений обусловлен пубертатно-зависимыми концентрациями тестостерона и его отрицательным влиянием на продукцию лептина [5, 6, 10]. Не исключено, что у лиц женского пола с ожирением уровень тестостерона не является достаточным для подавляющего действия на концентрацию лептина [14].

Учитывая частое использование в педиатрической эндокринологии индекса лептин/ИМТ, мы проанализировали величину данного показателя. Проведенный нами корреляционный анализ выявил достоверную положительную взаимосвязь уровней лептина и ИМТ в рассматриваемых группах пациентов разных возрастов ($r = 0,44$; $p < 0,01$), что согласуется с данными других авторов [2].

При анализе уровня лептина у лиц женского пола, оперированных по поводу краниофарингиомы, установлено, что концентрация лептина была сравнима со значениями, полученными у лиц женского пола 3-й группы ($28,20 \pm 0,07$ нг/мл). Как следует из приведенных на рисунке корреляционных взаимосвязей, можно отметить значительно сниженный уровень лептина у лиц мужского пола основ-



Корреляция уровня лептина сыворотки крови и величины ИМТ в группах лиц мужского пола с ожирением экзогенно-конституционального генеза (а) и развившимся после оперативного лечения краниофарингиомы (б).

По оси ординат — концентрация лептина (в нг/мл); по оси абсцисс — ИМТ (в кг/м²). Темный кружок — 1-я группа; светлый кружок — 3-я группа.

ной группы относительно ИМТ и показателей лептина в 3-й группе ($10,75 \pm 2,17$ нг/мл; $p < 0,01$).

Проведенное нами исследование показывает, что у детей и подростков с ожирением, наблюдающихся после хирургического лечения краниофарингиомы, сохраняются половые различия сывороточной концентрации лептина, которые связаны с гормональными изменениями, наблюдаемыми в пубертате.

Полученные нами данные свидетельствуют о сниженном уровне лептина наряду с отсутствием существенного изменения ИМТ у лиц мужского пола, оперированных по поводу краниофарингиомы, в отличие от сообщения С. Roth [11]. В этой работе показано, что у больных после хирургического лечения супраселлярно расположенной краниофарингиомы отмечается значительно повышенный уровень лептина относительно ИМТ, связанный, возможно, с нарушением обратной связи в регуляции лептина.

Количество представленных в литературе исследований не позволяет в настоящее время однозначно объяснить генез развития ожирения у больных после хирургического лечения краниофарингиомы. Не исключено, что выявленное различие значений лептина у лиц мужского пола основной группы и групп сравнения может свидетельствовать об участии других нейроэндокринных факторов, включая опиатные пептиды, меланоцитстимулирующий гормон, в развитии гипоталамического ожирения у детей и подростков [7, 12].

Выводы

1. Половое различие в концентрации лептина в сыворотке крови зарегистрировано только в пубертате.

2. Наблюдается зависимое от возраста изменение уровня лептина у девочек — достоверное повышение в пубертате.

3. Во всех возрастных группах у пациентов с ожирением экзогенно-конституционального генеза отмечается положительная корреляция значений уровня лептина и ИМТ.

4. У больных с ожирением, оперированных по поводу краниофарингиомы, сохраняются достоверные половые различия в сывороточном уровне лептина.

5. У лиц мужского пола с ожирением после хирургического лечения краниофарингиомы уровень лептина значительно ниже по сравнению с таковым у лиц мужского пола идентичной степени полового развития и значениями ИМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beales P. L., Kopelman P. G. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 45. — P. 373–378.
2. Blum W. F., Englaro P., Hanitsch S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2904–2910.
3. Brobeck I. R. // Physiol. Rev. — 1996. — Vol. 25. — P. 541–559.
4. Halaas J. L., Gajiwala K. S., Maffei M. et al. // Science. — 1995. — Vol. 269. — P. 543–546.
5. Hassink S. G., Sheslow D. V., de Lancey E. et al. // Pediatrics. — 1996. — Vol. 98. — P. 201–203.
6. Jockenhovel F., Blum W. F., Vogel E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2510–2513.
7. Mantzoros C. S., Moschos S. J. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49. — P. 551–567.
8. Marshal W. A., Tanner J. M. // Arch. Dis. Childh. — 1969. — Vol. 44. — P. 291–303.
9. Marshal W. A., Tanner J. M. // Ibid. — 1970. — Vol. 45. — P. 13–23.
10. Rogol A. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1089–1090.
11. Roth C., Wilken B., Hanefeld F. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 89–91.
12. Seeley R. J., Schwarz M. W. // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 428. — Suppl. — P. 58–61.
13. Spitzweg C., Heufelder A. E. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 590–591.
14. Wabitsch M., Blum W. F., Muehe R. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 808–813.
15. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.

Поступила 05.04.00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-056.52-073.756.8-073.8

А. А. Плохая, А. В. Воронцов, Ю. В. Новолодская, С. А. Бутрова, И. И. Дедов

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ

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

С целью изучения характера распределения жировой ткани у больных с абдоминальным ожирением методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) и оценки связи между площадью висцеральной жировой ткани, антропометрическими и гормонально-метаболическими показателями был обследован 31 человек в возрасте 20–40 лет: 15 женщин (с окружностью талии — $OT > 80$ см и отношением окружности талии к окружности бедер — $OT/OB > 0,85$) и 16 мужчин (с $OT > 94$ см и $OT/OB > 0,95$), предъявляющих жалобы на повышение АД. В ходе исследования оценивали антропометрические показатели: массу тела, индекс массы тела, OT , отношение OT/OB ; проводили измерение АД. У всех больных определяли площадь висцеральной и подкожной жировой ткани методом МРТ на уровне L_{IV} , исследовали

To examine the distribution of fatty tissue in patients with abdominal obesity by magnetic resonance imaging (MRI) and to evaluate the relationship between the area of visceral fatty tissue and their anthropometric and hormonal-and-metabolic parameters, 31 individuals aged 20–40 years were examined. There were 15 females with a waist circumference (WC) of > 80 cm and a waist-hip ratio (WHR) of > 0.85 and 16 males with > 94 cm and 0.95, respectively. In the course of this study, the authors estimated anthropometric parameters such as body mass, body mass index, WC, and WHR, and measured blood pressure. In all the patients, the areas of visceral and subcutaneous fatty tissues at the level of L_{IV} were determined by MRI; the levels of lipids, lipoproteins, glucose, and insulin were measured. Our study has indicated that predom-

inantly уровни липидов, липопротеидов, глюкозы и инсулина. Наше исследование показало, что преимущественно абдоминально-висцеральное ожирение у лиц с артериальной гипертензией I—II степени, как правило, сочетается с гиперинсулинемией и гиперхолестеринемией. Установлено, что у женщин в отличие от мужчин не представляется возможным диагностировать преимущественное висцеральное ожирение с помощью антропометрических показателей. Процедура МРТ является методом выбора для подтверждения диагноза висцерального ожирения у женщин.

abdominal and visceral obesity was generally combined with hyperinsulinemia and hypercholesterolemia in patients with Stages I and II arterial hypertension. It has been ascertained that it is impossible to diagnose predominant visceral obesity in females, unlike males, by using anthropometric parameters. MRI is the method of choice in verifying the diagnosis of female visceral obesity.

С давних пор хорошо известно, что пациенты с ожирением часто страдают тяжелыми заболеваниями, приводящими к уменьшению продолжительности их жизни.

Исследования, проведенные в разных странах, позволили предположить, что риск развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, в значительной степени определяется особенностями распределения жировой ткани в организме. Было показано, что избыточное отложение жира в абдоминальной области является прогностически неблагоприятным фактором, так как часто сочетается с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, дислипидемией, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В клинической практике абдоминальный тип ожирения диагностируется на основании антропометрических данных: отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); не менее важным показателем является ОТ.

Вместе с тем антропометрические показатели не позволяют оценить топографию жировой ткани в абдоминальной области. Только такие методы визуализации, как компьютерная и магнитно-резонансная (МРТ) томография, помогли изучить особенности распределения жира в области живота. На основании полученных данных жировую ткань разделяют на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную.

Многочисленные исследования показывают, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани, как правило, сочетается с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена, хотя в литературе имеются данные о возможном существенном вкладе в развитие метаболических нарушений при абдоминальном ожирении и адипоцитов подкожной жировой клетчатки [10]. Таким образом, роль висцерального ожирения в патогенезе метаболического синдрома до конца не изучена.

Задачей нашего исследования явилось определение характера распределения жировой ткани у больных с абдоминальным ожирением методом МРТ и изучение связи между площадью висцеральной жировой ткани, антропометрическими и гормонально-метаболическими показателями.

Материалы и методы

В исследование был включен 31 человек в возрасте от 20 до 40 лет: 15 женщин (с ОТ > 80 см и ОТ/ОБ > 0,85) и 16 мужчин (с ОТ > 94 см и ОТ/

ОБ > 0,95). Все больные предъявляли жалобы на избыточную массу тела, повышение артериального давления (АД).

В ходе исследования оценивали антропометрические показатели: массу тела, индекс массы тела (ИМТ), ОТ, отношение ОТ/ОБ. Согласно рекомендациям ВОЗ — МОГ 1999 г. [14] и ДАГ I [4], пациентам не менее 2 раз измеряли АД в положении сидя по стандартной методике.

У всех больных определяли площадь висцеральной и подкожной жировой ткани методом МРТ на уровне L_{IV}. Исследование проводили в отделении МРТ на аппарате "Magnetom Impact" (фирмы "Siemens") с напряженностью поля 1,0 Тл. Пациенты находились в положении лежа на спине. Алгоритм исследования включал в себя получение T1-взвешенных изображений в аксиальной проекции на уровне I, II, III, IV, V поясничных позвонков. Расчет площади висцерального и подкожного жира проводили с использованием программных средств системы Numaris 3.0.

Также у всех пациентов исследовали уровни липидов, липопротеидов и глюкозы плазмы крови, взятой натощак после 14-часового периода голодания. Содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным способом на биохимическом анализаторе "Spectrum II" фирмы "Abbott" (США); уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W. Friedwald и соавт. [11]: $\text{ХС ЛПНП (в ммоль/л)} = \text{ОХ} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛПВП})$.

Оценку атерогенности сыворотки проводили по критериям, рекомендованным Европейским обществом по изучению атеросклероза в 1998 г. [13]. Показатели липидов и липопротеидов считали нормальными при ОХ < 5,0 ммоль/л, ХС ЛПВП > 1,0 ммоль/л, ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, ТГ < 2,0 ммоль/л.

Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле ХС ЛПНП/ХС ЛПВП. За норму приняты его значения ниже 3 [6].

Состояние углеводного обмена оценивали на основании рекомендаций ВОЗ, опубликованных в 1998 г. [5]. Нормальной считали концентрацию глюкозы натощак в плазме венозной крови < 6,1 ммоль/л.

Уровень инсулина натощак определяли радиоиммунным методом с помощью набора "Labodia" (Швейцария).

За нормальные значения инсулина натощак приняты значения в пределах 5,3—25 мЕД/мл [10].

Таблица 1

Антропометрические показатели у пациентов с абдоминальным ожирением

Показатель	Мужчины	Женщины
Возраст, годы	31,6 ± 7,4	30,7 ± 6,3
ИМТ, кг/м ²	35,6 ± 3,7	36,9 ± 2,8
ОТ, см	112,8 ± 10,5	107,0 ± 3,7
ОТ/ОБ	1,00 ± 0,05	0,9 ± 0,06

Инсулинорезистентность оценивали по косвенным показателям — уровню базальной инсулинемии и индексу Саго — отношению глюкозы (в ммоль/л) к уровню инсулина натощак (в мЕД/мл), которое в норме превышает 0,33 [7, 8].

Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica". Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Уровень значимости $p < 0,05$ считали достоверным.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — мужчины; 2-я — женщины (табл. 1).

По антропометрическим данным группы статистически не различались ($p > 0,05$).

Для определения характера распределения жира в абдоминальной области всем больным была проведена МРТ по указанной выше методике. При площади висцерального жира 130 см² и более пациенты относили к лицам с преимущественно висцеральным типом ожирения [10]. Больные с площадью висцерального жира менее 130 см² были расценены как лица с преимущественно подкожным отложением жира.

У 22 (71%) пациентов было выявлено висцеральное распределение жира в абдоминальной области, а у 9 (29%) — подкожное ожирение. На основании полученных данных среди групп были выделены подгруппы: 1А — мужчины с висцеральным ожирением, 1Б — мужчины с подкожным ожирением, 2А — женщины с висцеральным ожирением, 2Б — женщины с подкожным ожирением.

У больных с висцеральным ожирением (подгруппы 1А и 2А) общая площадь висцерального и подкожного жира на уровне L_{IV} в среднем составила у мужчин 691 см², у женщин 644 см² (табл. 2). Площадь висцерального жира у мужчин была достоверно больше, чем у женщин: у мужчин 260 см², у женщин 205 см² ($p < 0,05$), что согласуется с данными международных исследований. При этом

Таблица 2

Распределение жировой ткани в абдоминальной области у пациентов с висцеральным ожирением

Показатель	Подгруппа 1А	Подгруппа 2А
Общая площадь жира, см ²	691*	644*
Висцеральный жир, см ²	260*	205*
Подкожный жир, см ²	431	439

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$.

Таблица 3

Распределение жировой ткани в абдоминальной области у пациентов с подкожным ожирением

Показатель	Подгруппа 1Б	Подгруппа 2Б
Общая площадь жира, см ²	473*	623*
Висцеральный жир, см ²	90	93
Подкожный жир, см ²	431*	439*

разницы в площади подкожного жира между группами не выявлено: 431 см² у мужчин и 439 см² у женщин.

У пациентов с подкожным ожирением (подгруппы 1Б и 2Б) общая площадь жировой ткани на уровне L_{IV} в среднем составила у мужчин 473 см², у женщин 623 см² (табл. 3). Разницы между подгруппами в площади висцерального жира не выявлено: 90 см² в подгруппе 1Б и 93 см² в подгруппе 2Б. Однако площадь подкожного жира у мужчин была достоверно меньше, чем у женщин: 383 и 530 см² соответственно ($p < 0,05$).

Сопоставление данных МРТ и антропометрических показателей выявило, что у мужчин ОТ ($r = 0,8$; $p < 0,001$) и в меньшей степени ОТ/ОБ ($r = 0,7$; $p < 0,05$) коррелировали с площадью висцерального жира; у женщин подобной связи между антропометрическими показателями и площадью висцерального жира не выявлено.

В настоящее время известно, что абдоминально-висцеральное ожирение достаточно часто сопровождается развитием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Данные, полученные в ходе нашей работы, согласуются с результатами международных исследований. В группе пациентов с висцеральным ожирением обнаружен высокий уровень инсулина натощак (табл. 4). Значение отношения глюкоза/инсулин менее 0,33 косвенно свидетельствует о состоянии инсулинорезистентности у лиц подгрупп 1А и 2А. При этом у мужчин отмечена корреляция между площадью висцерального жира и уровнем инсулина натощак ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что среди лиц с висцеральным ожирением ассоциированные нарушения, такие как гиперлипидемия и нарушение уровня гликемии натощак, встречались у 99% пациентов, а среди больных с подкожным ожирением — у 77%.

Средние уровни липидов и гликемии натощак представлены в табл. 5. Наиболее часто наблюдались гиперхолестеринемия (в подгруппе 1А у 80%, в подгруппе 2А у 57% больных) и повышение уровня атерогенного ХС ЛПНП (в подгруппе 1А у 90%,

Таблица 4

Содержание инсулина и отношение глюкоза/инсулин

Подгруппа обследованных	Уровень инсулина натощак, мкЕд/мл	Глюкоза (в ммоль/л)/инсулин (в мЕд/мл)
1А	30,1 ± 20,2	0,148
2А	33,0 ± 15,8	0,177
1Б	16,0 ± 5,2	0,28
2Б	7,6 ± 1,2	0,64

Таблица 5

Показатели липидного обмена и гликемии натощак

Подгруппа обследованных	ОХ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Коэффициент атерогенности	ТГ, ммоль/л	Гликемия, ммоль/л
1А	6,3 ± 1,5	0,93 ± 0,1	4,1 ± 1,0	4,1	3,1 ± 0,3	5,36 ± 0,3
2А	5,8 ± 0,9	1,04 ± 0,2	3,9 ± 1,0	3,5	1,7 ± 0,8	5,62 ± 0,3
1Б	5,5 ± 0,5	1,0 ± 0,2	3,8 ± 1,2	3,7	1,3 ± 0,6	4,5 ± 0,4
2Б	5,8 ± 0,5	1,0 ± 0,2	4,0 ± 1,0	3,9	1,3 ± 0,6	4,9 ± 0,3

в подгруппе 2А у 86% больных). Снижение содержания ЛПВП отмечено у 70% мужчин и 43% женщин с висцеральным ожирением. Гипертриглицеридемия была выявлена в подгруппе 1А у 20%, в подгруппе 2А у 29% больных. При анализе связи между площадью висцерального жира и метаболическими показателями обнаружено, что у мужчин уровни ОХ ($r = 0,72$; $p < 0,05$) и ТГ ($r = 0,82$; $p < 0,001$) коррелировали с площадью висцерального жира. Нарушения со стороны углеводного обмена выявлены у 18% пациентов подгрупп 1А и 2А, они были расценены как нарушение уровня гликемии натощак (по плазме венозной крови $> 6,0$ ммоль/л, но $< 6,9$ ммоль/л). В целом по группе уровень гликемии натощак у пациентов с висцеральным ожирением был в пределах нормы ($5,5 \pm 0,7$ ммоль/л).

Полученные данные несколько отличаются от результатов сходных исследований, проведенных в других странах [1, 9, 12, 15], поскольку для лиц с гиперинсулинемией и преимущественно ненарушенной толерантностью к глюкозе более характерны гипертриглицеридемия, увеличение содержания ЛПНП и снижение уровня ЛПВП, а повышение содержания ОХ в плазме крови обнаруживается не столь постоянно. Однако в работах некоторых российских авторов [3] получены похожие данные. Возможно, высокую концентрацию ОХ у пациентов с висцеральным ожирением можно объяснить особенностями структуры питания населения нашей страны [3].

У 20 (91%) больных с висцеральным ожирением поставлен диагноз артериальной гипертонии I—II степени (по классификации ВОЗ 1999 г.), которую можно расценить как развившуюся у пациентов в рамках метаболического синдрома. К категории лиц с повышенным АД отнесены 2 пациента с висцеральным ожирением и все больные с подкожным распределением жира [4].

Выявленные нарушения при висцеральном ожирении, вероятно, можно объяснить особенностями строения висцеральной жировой ткани. Интраабдоминальные адипоциты имеют большую плотность β -адренорецепторов (особенно β_3 -типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно меньшую — α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину, что определяет высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в интраабдоминальных адипоцитах приводит к высвобождению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) не-

посредственно в воротную вену, и печень подвергается их массивному воздействию, что приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами. Развивается инсулинорезистентность на уровне печени, а затем — системная гиперинсулинемия. Нарушается ауторегуляция инсулиновых рецепторов, что сопровождается развитием периферической инсулинорезистентности. Избыточное поступление и окисление СЖК в печени подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез и приводят к увеличению продукции глюкозы гепатоцитами. В то же время в скелетных мышцах, согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза—жирные кислоты, препятствуют потреблению глюкозы миоцитами, что сопровождается развитием гипергликемии и компенсаторной инсулинорезистентности. Также выявлено, что высокие портальные концентрации СЖК вызывают избыточную продукцию печеню липопротеидов очень низкой плотности, обогащенных ТГ. Гипертриглицеридемия способствует снижению уровня ЛПВП и повышению содержания ЛПНП [1].

Таким образом, как показало наше исследование, преимущественно абдоминально-висцеральное ожирение у лиц с артериальной гипертонией I—II степени, как правило, сочетается с гиперинсулинемией и гиперхолестеринемией, что позволяет предположить, что именно интраабдоминальные адипоциты вносят существенный вклад в развитие ассоциированных заболеваний при абдоминальном ожирении. Выявленные особенности поддерживают существующее мнение о том, что висцеральное ожирение и часто сочетающиеся с ним состояния значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

1. МРТ является наиболее точным методом оценки характера распределения жировой ткани при абдоминальном ожирении.

2. У женщин не представляется возможным диагностировать преимущественное висцеральное ожирение с помощью антропометрических показателей. Процедура МРТ является методом выбора для подтверждения диагноза висцерального ожирения у женщин.

3. При абдоминальном ожирении висцеральная жировая ткань играет ведущую роль в развитии комплекса гормонально-метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56—60.
2. Зимин Ю. В. // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71—81.
3. Зимин Ю. В. и др. // Клин. вестн. — 1998. — № 2. — С. 50—54.
4. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I) // Клин. фармакол. и тер. — 2000. — № 3. — С. 5—30.
5. Alberti K. G. M. M., Zimmet P. Z. for the WHO Consultation Group. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — P. 539—553.
6. Assmann G., Cullen P., Schulte H. // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19 (A). — P. 3—11.
7. Fvignon A., Baegner C., Mariano-Goulaurt D. et al. // Int. J. Obesity. — 1999. — Vol. 23. — P. 512—517.
8. Caro J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—696.
9. DeFronzo R. A., Ferrannini E. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 173—194.
10. Ferrannini E. // Contemporary Endocrinology: Insulin Resistance / Eds G. Reaven, A. Laws. — Totowa; New York, 1999. — P. 281—303.
11. Friedwald W. T., Levy R. J., Fredricson D. S. // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499—502.
12. Modan M., Halkin H. et al. // Arteriosclerosis. — 1988. — Vol. 8. — P. 227—236.
13. Wood D., Backer G. et al. // Eur. Heart J. — 1988. — Vol. 9. — P. 1434—1503.
14. World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17. — P. 151—183.
15. Zavaroni J., Bonora E. et al. // N. Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 320. — P. 702—706.

Поступила 06.11.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2003

УДК 616-056.52-06:616-008.91-053.2-085

Н. В. Болотова, А. П. Аверьянов, С. В. Лазебникова, Е. Г. Дронова

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Кафедра пропедевтики детских болезней с курсом детской эндокринологии (зав. — проф. Н. В. Болотова) Саратовского государственного медицинского университета

Статья посвящена изучению распространенности, особенностей метаболического синдрома (МС) у детей, страдающих различными формами ожирения, и возможности его коррекции. Обследовано 98 детей в возрасте 9—17 лет, из них экзогенно-конституциональное ожирение диагностировано у 44, пубертатно-юношеский диспитуитаризм — у 54 детей. Для диагностики МС использовали методы клинического обследования: оценку индекса массы тела, окружностей талии и бедер, их соотношения, исследование уровней общего холестерина, триглицеридов, коагулограммы, инсулина натощак, стандартный глюкозотолерантный тест, определяющие отношение глюкоза/инсулин натощак. Частота МС у детей с ожирением составила 42,9%. Сочетание 5 компонентов МС: инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гиперлипидемии, гиперкоагуляционных изменений и артериальной гипертензии отмечено у 23,8%, 4 компонента в разных сочетаниях — у 52,4%, 3 компонента (неполный МС) — у 23,8% детей.

С целью коррекции выявленных метаболических нарушений у 28 детей старше 13 лет использовали комбинированную терапию: гипокалорийная диета и метформин (сиофор, "Берлин-Хеми"). Применение препарата "Сиофор" у детей с МС в отличие от монотерапии диетой позволило значительно улучшить показатели общего холестерина, фибриногена, АД, а также нормализовать ответ на гликемическую нагрузку у большинства больных.

The paper deals with the prevalence and specific features of the metabolic syndrome (MS) in children with different forms of obesity and with the capacities of its correction. Ninety-eight children aged 9-17 years, including 44 children with exogenous constitutional obesity and 54 with pubertal juvenile dyspituitarism, were examined. For the diagnosis of MS, clinical examinations methods were used. These included: estimation of the body mass index, circumferences of the waist and hips, their ratio, the levels of total cholesterol, triglycerides, coagulogram, fasting insulin, the routine glucose tolerance test, and fasting glucose/insulin ratio. The incidence of MS in obese children was 42.9%. A combination of 5 components of MS, such as insulin resistance, abdominal obesity, hyperlipidemia, hypercoagulative changes, and arterial hypertension, was noted in 23.8% of the children and that of 4 and 3 (incomplete MS) components in different combinations was in 52.4 and 23.8%, respectively.

The combined therapy low-calorie diet and metformin (Siofor, Berlin-Chemie) was used to correct the metabolic disturbances detected in 28 children aged above 13 years. The use of Siofor in children with MS, unlike dietary monotherapy, substantially improved the values of total cholesterol, fibrinogen, and blood pressure and normalized a response to glyceamic load in most patients.

В последние годы в медицинской литературе все чаще встречается термин "метаболический синдром", или "синдром X", предложенный G. Reaven в 1988 г. Его основными составляющими считали 4 компонента: висцеральный тип ожирения, сахарный диабет типа 2, артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию, в связи с чем он был назван "смертельным квартетом". В настоящее время этот перечень значительно расширен и включает в себя следующие компоненты: абдоминально-висцеральный тип ожирения, инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет типа 2, дислипидемию,

гиперурикемию, гиперандрогению, нарушения в системе гемостаза [10, 14].

Метаболический синдром (МС) — одна из сложнейших медико-социальных проблем современности. Популяционными исследованиями в Европе и США установлено, что около 5—10% взрослого населения имеет проявления МС. По данным австралийских исследователей, указанный синдром охватывает около 30% популяции. Подобных данных, касающихся детей, мы не встретили, хотя начальные признаки метаболических нарушений, несомненно, имеются уже в детском возрасте. В связи с этим нами была поставлена задача: изу-

чить распространенность и особенности МС у детей, страдающих различными формами ожирения, а также возможности его коррекции. Выделение МС на ранних стадиях имеет большое клиническое значение, так как в основе его лежат ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия [9], являющаяся причиной многих заболеваний, и только ранняя коррекция метаболических нарушений будет способствовать снижению риска развития сахарного диабета типа 2 и атеросклероза.

Материалы и методы

Обследовано 98 детей и подростков в возрасте 9—17 лет, средний возраст составил $13,67 \pm 2,43$ года. Среди обследованных было 53 мальчика и 45 девочек. Экзогенно-конституциональное ожирение диагностировано у 44 детей, из них простая форма у 12, осложненная у 32; пубертатно-юношеский диспитуитаризм — у 54 детей.

У всех детей проводили изучение анамнеза жизни и генеалогических карт, оценку показателей физического развития. Ожирение диагностировали по превышению индекса массы тела ($ИМТ = \text{масса (в кг) / рост (в м)}^2$) более 95 перцентили для данного возраста [8, 15]. Степень ожирения определяли по рекомендациям Ю. А. Князева [2]. Определяли окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ, при значениях ОТ/ОБ $> 0,8$ у девочек и $> 0,9$ у мальчиков констатировали абдоминально-висцеральный ("верхний") тип ожирения. АД измеряли на правой руке, уровни АД оценивали по возрастным критериям [11], повышенными считали цифры АД, соответствующие или превышающие 95 перцентили для пола и возраста. Регистрировалась ЭКГ по стандартной методике. Состояние углеводного обмена оценивали по результатам стандартного глюкозотолерантного теста при пероральной нагрузке глюкозой из расчета $1,75 \text{ г/кг}$ массы тела по методике ВОЗ [3]. Уровень гликемии определяли глюкозооксидазным методом на глюкометре "Eksan-g" (Латвия), уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) — спектрофотометрическим методом. В качестве отрезных точек нормальных, пограничных и высоких значений ОХС применяли критерии Национальной образовательной программы по холестерину США для детей и подростков [12]. Нормальными считали уровни ОХС менее $5,2 \text{ ммоль/л}$, значения ОХС $5,2 \text{ ммоль/л}$ и более свидетельствовали о гиперлипидемии (ГЛП). Концентрацию ТГ считали нормальной при значениях менее $2,3 \text{ ммоль/л}$. Определяли показатели коагулограммы: фибриноген (в г/л), фибринолитическую активность (в %), время рекальцификации (в с), тромботест (степень). О гиперкоагуляции (ГК) свидетельствовали показатели фибриногена более 4 г/л , фибринолитической активности менее 14%, времени рекальцификации менее 60 с, тромботест VII степени. Иммунореактивный инсулин определяли радиоиммунологическим методом набором "риоИНС-ПГ-125-Г" (Минск, Беларусь) натошак. Состояние ИР оценивали непрямой методом по отношению содержания глюкозы в капиллярной крови (в мг%) к содержанию инсулина сыворотки (в мкЕД/мл), ИР

фиксируют при отношении глюкоза/инсулин менее 6 усл. ед. [4, 5].

Выделяли полную и неполную формы МС. Наличие 2—3 составляющих (в том числе ИР) свидетельствовало о неполной форме, 4 нарушений и более — о полной форме МС.

Статистическую обработку данных, выраженных в виде $M \pm \sigma$ (стандартная ошибка), проводили методами вариационной статистики: *t*-тест для определения различия двух групп с "нормальным" распределением признака и критерий Манна—Уитни (*Z*) для групп с асимметричными данными. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена. Корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе клинических данных выявлено, что 26 детей не предъявляли жалоб и поступили в клинику на обследование после проведения профилактических осмотров; 13 детей жаловались на избыточную массу тела, остальные 59 детей предъявляли жалобы на головные боли, повышение АД, жажду, боли в сердце, одышку при физической нагрузке, субфебрильную температуру, нарушение менструального цикла, не связывая эти симптомы с избыточной массой.

При выяснении анамнеза особое внимание обращали на наследственность. У 12 (12,2%) наблюдавшихся избыточную массу тела имели оба родителя, у 60 (61,2%) — только один (матери в 3 раза чаще, чем отцы). Родственники, страдающие ожирением, имелись у 91,8% обследованных. Ожирение у родных сибсов отмечено в 5 (5,1%) случаях. Сочетание АГ, ожирения, сахарного диабета типа 2 у кого-либо из родителей выявлено лишь в 4 (4,1%) случаях, чаще имелось сочетание ожирения и АГ — у 38 (38,8%) родственников наблюдаемых детей. Обращала на себя внимание отягощенность по онкологическим заболеваниям (рак молочной железы и гениталий у женщин, опухоли щитовидной железы, легких, кишечника, предстательной железы) — у 30 (30,6%) пациентов.

Изучение анамнеза жизни позволило установить неблагоприятный перинатальный период у 57 (58,2%) детей. Наиболее часто выявлялись токсикозы беременности (44,9%), угроза невынашивания (27,6%), преждевременные роды (17,3%), оперативное родоразрешение (15,3%), беременность на фоне ожирения и сахарного диабета типа 2 (8,2%). Анализ питания в раннем возрасте позволил установить, что на естественном вскармливании находилось лишь 17 (17,3%) из 98 детей, остальные дети получали неадаптированные молочные смеси или коровье молоко.

Ожирение I степени имелось у 12 (12,2%) детей, II — у 51 (52,1%), III — у 35 (35,7%) детей. Значение ИМТ в среднем составило $28,34 \pm 3,82 \text{ кг/м}^2$ при колебании значений от 23 до $33,6 \text{ кг/м}^2$ и у всех детей превышало значения 95-го центиля. Абдоминальное ожирение (АО) отмечено у 33 (33,7%) детей, бедренно-ягодичное — у 12 (12,2%), у 53

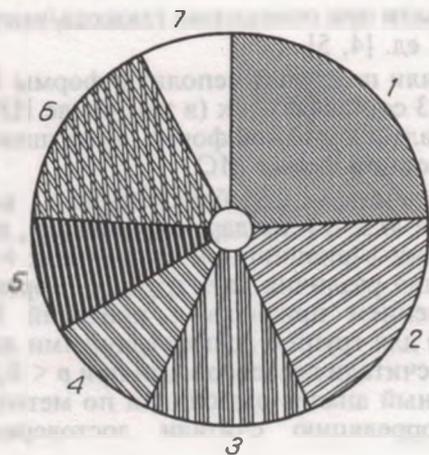


Рис. 1. Частота различных комбинаций компонентов МС (в %) у детей с ИР.

1 — ИР, АГ, ГЛП, АО, ГК (23,8%); 2 — ИР, АГ, ГЛП, ГК (19,0%); 3 — ИР, АГ, ГЛП, АО (14,3%); 4 — ИР, АГ, АО, ГК (9,5%); 5 — ИР, АО, ГЛП, ГК (9,5%); 6 — ИР, АГ, ГЛП (16,7%); 7 — ИР, АО, ГЛП (7,1%).

(54,1%) детей имелось равномерное распределение подкожного жирового слоя.

АГ отмечена у 35 (35,7%) детей, ГЛП — у 81 (82,7%), гиперкоагуляционные изменения — у 30 (30,6%). По результатам глюкозотолерантного теста у 38 (38,8%) детей имелся "плоский" тип кривой со значениями отношения максимального повышения уровня глюкозы крови к гликемии натощак ($\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$) менее 1,3. Исследование инсулинемии натощак выявило колебания уровня инсулина от 8,0 до 29,7 мЕД/л, среднее значение составило $15,59 \pm 5,96$ мЕД/л. При расчете показателя отношения гликемии (в мг%) к инсулину натощак у 42 (42,9%) детей в возрасте 12—17 лет установлена ИР, хотя абсолютная гиперинсулинемия (более 28 мЕД/л) обнаружена лишь у 1 ребенка (29,7 мЕД/л).

С учетом ведущей роли, отводимой ИР в формировании МС [9, 14], определена частота различных комбинаций его компонентов в этой группе детей (рис. 1). Полная форма МС в виде сочетания 5 компонентов: ИР, АГ, АО, ГЛП и ГК отмечена у 10 (23,8%) детей, 4 компонентов — у 52,4% детей в различных комбинациях: а) ИР, АГ, ГЛП, ГК — у 8 (19,0%); б) ИР, АГ, ГЛП, АО — у 6 (14,3%); в) ИР, АГ, АО, ГК — у 4 (9,5%); г) ИР, АО, ГЛП, ГК — у 4 (9,5%). Неполный МС с наличием 3 составляющих выявлен у 23,8% детей в виде следующих комбинаций: а) ИР, АГ, ГЛП — у 7 (16,7%) детей; б) ИР, АО, ГЛП — у 3 (7,1%) детей. У 2 (3,6%) из 56 детей без ИР отмечено сочетание АО, ГЛП и ГК, у 4 (7,1%) — ГЛП и АО.

В табл. 1 приведены данные корреляционного анализа связей между определенными клинико-лабораторными показателями и уровнем инсулина. Отмечены достоверная положительная корреляция базального уровня инсулина с ИМТ ($r = 0,33$), систолическим АД — САД ($r = 0,32$), диастолическим АД — ДАД ($r = 0,33$), концентрацией фибриногена ($r = 0,32$), а также достаточно тесная отрицательная связь гликемии через 2 ч после стандартной нагрузки глюкозой с уровнем инсулина ($r = -0,35$).

Всем детям с выявленными компонентами МС (в том числе 6 детям с АО и ГЛП, но без ИР) на-

Таблица 1

Связь (r) различных показателей МС с уровнем инсулина ($n = 42$)

Показатель	Инсулин
ИМТ	0,33
ОТ/ОБ	нд
САД	0,32
ДАД	0,33
ОХС	нд
Фибриноген	0,32
Глюкоза натощак	нд
Глюкоза через 2 ч	-0,35

При м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: нд — различие недостоверно.

значали сбалансированное умеренно гипокалорийное питание. Расчет калорийности проводили с учетом возрастного-половых индивидуальных особенностей; калорийность в среднем составляла 1700—2000 ккал/сут с содержанием жира менее 30% от суточной калорийности рациона, а также с ограничением легкоусвояемых углеводов. Из 48 детей, находившихся под наблюдением, 20 (9 девочек и 11 мальчиков) получали только диетотерапию, 28 (13 девочкам и 15 мальчикам) старше 12 лет была назначена комбинированная терапия: диета и метформин (сиофор, "Берлин-Хеми") в дозе 500 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 6 мес. Препарат назначали при отсутствии противопоказаний. Группы не различались по возрастному составу, исходным показателям антропометрии и метаболическим характеристикам (табл. 2), свидетельствующим о гиперхолестеринемии, гиперкоагуляционных изменениях, ИР.

Выбор метформина связан с его комплексным воздействием на основные патогенетические звенья МС: снижением периферической ИР, гиполлипдемическим эффектом, подавлением глюконеогенеза в печени, воздействием на гемокоагуляцию, а также анорексигенным эффектом [1, 6, 13].

По результатам обследования больных через 6 мес в группе, получавшей комбинированную терапию, отмечено снижение массы тела в среднем на 9,5% ($7,45 \pm 3,7$ кг), ИМТ на 9,9%, отношения ОТ/ОБ на 6,1%, однако различия абсолютных значений антропометрических показателей до и после лечения (см. табл. 2) были недостоверны. Наблюдалось отчетливое улучшение показателей липидного и углеводного обмена, а также системы свертывания крови. Уровень ОХС в среднем снизился на 21,9% и составил $5,02 \pm 0,81$ ммоль/л ($p < 0,001$), содержание ТГ в основном нормализовалось и составило $1,0 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$). Уровни гликемии натощак и через 2 ч после углеводной нагрузки повысились (в пределах нормы) и составили $3,7 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $4,01 \pm 0,58$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Практически нормализовался показатель отношения $\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$ — $1,51 \pm 0,23$ ($p < 0,001$). У детей и подростков с АГ на фоне лечения сиофором отмечались снижение САД до $118,8 \pm 7,28$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и нормализация повышенного ДАД — в среднем до $75,5 \pm 5,15$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) без назначения гипотензивных препаратов. Этот эф-

Динамика клинико-биохимических показателей ($M \pm \sigma$) на фоне лечения

Показатель	Комбинированная терапия (n = 28)		Диетотерапия (n = 20)		Различие между группами через 6 мес
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес	
Возраст, годы	14,18 ± 1,22		14,20 ± 1,24		
ИМТ, кг/м ²	29,21 ± 4,32	26,78 ± 4,48	29,16 ± 3,51	27,86 ± 3,68	нд
Масса тела, кг	80,0 ± 15,48	74,59 ± 16,04	78,9 ± 12,48	77,4 ± 10,5	нд
ОТ/ОБ	0,89 ± 0,1	0,86 ± 0,07	0,88 ± 0,11	0,9 ± 0,09	p < 0,05
САД, мм рт. ст.	129,11 ± 12,48	118,8 ± 7,28**	127,75 ± 12,61	123,3 ± 10,42	p < 0,05
ДАД, мм рт. ст.	80,89 ± 10,01	75,5 ± 5,15*	81,75 ± 9,63	79,0 ± 6,99	нд
ОХС, ммоль/л	6,17 ± 1,18	5,02 ± 0,81**	5,95 ± 1,63	5,73 ± 1,54	p < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,62 ± 0,69	1,0 ± 0,4**	1,84 ± 0,63	1,29 ± 0,7*	нд
Фибриноген, г/л	3,77 ± 1,06	2,85 ± 0,58**	3,78 ± 0,82	3,42 ± 0,59	p < 0,01
Гликемия натощак	3,24 ± 0,45	3,7 ± 0,4**	3,21 ± 0,46	3,8 ± 0,7**	нд
Гликемия через 2 ч	3,27 ± 0,44	4,01 ± 0,58**	3,2 ± 0,39	3,82 ± 0,73*	нд
$\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$	1,16 ± 0,18	1,51 ± 0,23**	1,22 ± 0,17	1,23 ± 0,29	p < 0,01

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

фект, возможно, обусловлен воздействием метформина на ИР — один из механизмов АГ при МС, что согласуется с другими исследованиями у взрослых пациентов [7].

В группе монотерапии диетой также отмечено снижение показателей: массы тела в среднем на 4,3% (3,9 ± 2,0 кг), ИМТ на 6,7%, однако достоверных различий от исходных значений, как и в группе комбинированной терапии, не выявлено. Показатель ОТ/ОБ в данной группе детей в среднем увеличился до 0,9 ± 0,09 (см. табл. 2) и оказался достоверно выше аналогичного в группе комбинированной терапии (0,86 ± 0,07; $p < 0,05$). Отмечена тенденция к улучшению показателей липидного обмена и свертывающей системы. Содержание ОХС и ТГ снизилось до 5,73 ± 1,54 и 1,29 ± 0,7 ммоль/л соответственно, однако уровень ОХС после лечения оставался достоверно выше, чем в группе, получавшей комбинированную терапию ($p < 0,05$). Несмотря на снижение уровня фибриногена до 3,42 ± 0,59 г/л, его значение на фоне монотерапии диетой значительно превышало показатель в группе с комбинированной терапией ($p < 0,01$). Уровни гликемии натощак и через 2 ч после углеводной нагрузки на фоне диетотерапии повысились до 3,8 ± 0,7 и 3,82 ± 0,73 ммоль/л соответственно, но при этом сохранялись низкие значения $\Gamma_{\text{макс}}/\Gamma_0$ (1,23 ± 0,29) — достоверно ниже, чем в группе, получавшей сифор ($p < 0,01$). САД на фоне диетотерапии в среднем уменьшилось до 123,3 ± 10,4 мм рт. ст., однако оставалось достоверно выше, чем при комбинированном лечении ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе динамики показателей гликемических кривых в обеих группах (рис. 2) отмечено, что при исходно сглаженных профилях нормализация кривой произошла только в группе, получавшей комбинированную терапию, за счет более высоких (в пределах нормы) ($p < 0,01$) уровней гликемии через 1 ч после нагрузки глюкозой.

При сравнении частоты встречаемости отдельных составляющих МС при комбинированном лечении и монотерапии (рис. 3) отмечено значительное уменьшение удельного веса ГЛП и АГ на фоне

лечения сифором — с 75 до 28,6% и с 71,4 до 14,3% соответственно в отличие от незначительного их снижения при диетотерапии — с 80 до 75% и с 70 до 45% ($p < 0,01$, $p < 0,02$) при исходно примерно одинаковых показателях частоты этих компонентов в обеих группах. У всех детей, получавших комбинированную терапию, нормализовались показатели свертывающей системы, у детей на фоне монотерапии диетой отмечено значительное уменьшение частоты гиперкоагуляционных нарушений — с 60 до 20% ($p < 0,02$). Достоверность различия конечных показателей в данном случае может быть обусловлена исходно более высокой частотой встречаемости этой составляющей МС в группе детей, получавшей монотерапию. Частота АО уменьшилась почти в 2 раза при комбинированном ле-

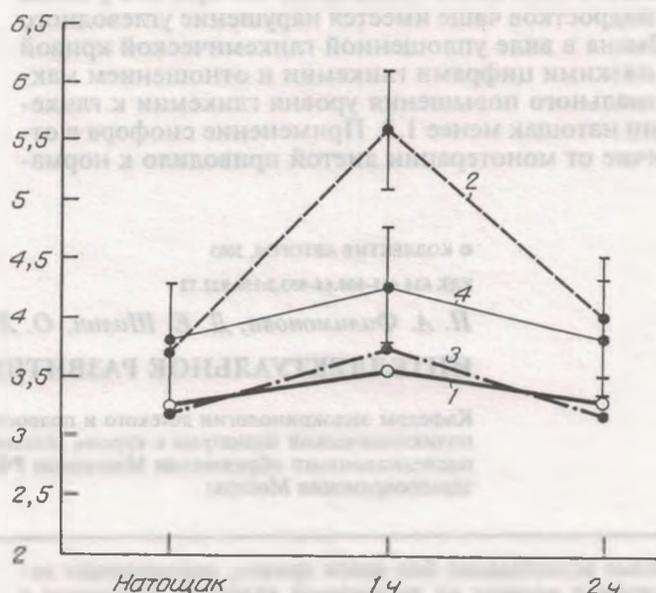


Рис. 2. Динамика уровня гликемии при углеводной нагрузке на фоне лечения в группах комбинированной терапии и диетотерапии.

По оси ординат — гликемия (в ммоль/л). 1 — группа комбинированной терапии до лечения; 2 — группа комбинированной терапии через 6 мес лечения; 3 — группа диетотерапии до лечения; 4 — группа диетотерапии через 6 мес лечения.

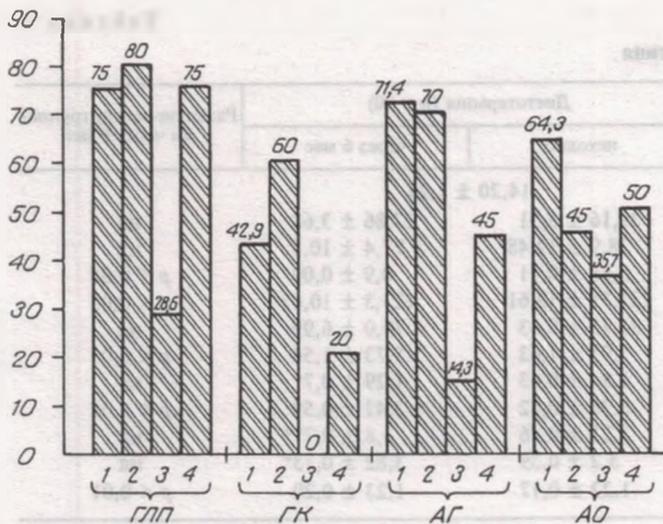


Рис. 3. Динамика компонентов МС (в %) у детей на фоне лечения сиофором ($n = 28$) и монотерапии диетой ($n = 20$).

1 — лечение сиофором (исходные показатели); 2 — диета (исходные показатели); 3 — лечение сиофором (через 6 мес); 4 — диета (через 6 мес).

чении — с 64,3 до 35,7%, тогда как в группе монотерапии удельный вес этого компонента немного повысился — с 45 до 50%.

Таким образом, применение сиофора в сочетании с диетотерапией при ИР у детей приводило к более выраженному улучшению и нормализации метаболических показателей по сравнению с монотерапией диетой. Из всех компонентов МС в большей степени отмечено влияние сиофора на уровень ОХС, фибриногена плазмы крови, САД, отношение ОТ/ОБ. Не выявлено значимого преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией диетой в плане влияния на показатели массы тела и ИМТ. Отмечено, что при МС у детей и подростков чаще имеется нарушение углеводного обмена в виде уплощенной гликемической кривой с низкими цифрами гликемии и отношением максимального повышения уровня гликемии к гликемии натощак менее 1,3. Применение сиофора в отличие от монотерапии диетой приводило к норма-

лизации не только исходно сниженных показателей глюкозы, но и гликемической кривой в целом.

У всех подростков, получавших сиофор, отмечена хорошая переносимость препарата, диспепсических явлений не отмечалось.

Выводы

1. Распространенность МС при ожирении у детей школьного возраста (9—17 лет) составила 42,9%.

2. Применение препарата "Сиофор" у детей с выявленным МС позволило значительно улучшить клинические и метаболические показатели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидова И. Ю., Игнатова Н. Г., Рейдис И. М. // Клин. эндокринолог. — 1998. — № 1. — С. 3—27.
2. Клязев Ю. А., Картелищев А. В. Ожирение у детей. — М., 1982.
3. Сахарный диабет: доклад исследовательской группы ВОЗ. — М., 1987.
4. Avignon A., Baegner C., Mariano-Goulart D. et al. // Int. J. Obesity. — 1999. — Vol. 23. — P. 512—517.
5. Caro J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—696.
6. Fendri S., Debussche X., Pue H. et al. // Diabet. Metab. — 1993. — Vol. 19. — P. 245—249.
7. Guigliano D., De Rosa N. D., Maro G. et al. // Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16, N 9. — P. 1387—1390.
8. Himes J. H., Dietz W. H. Report from Expert Panel on Assessment of Weight and Stature in Adolescents. — Chicago, 1993.
9. Himes J. H., Dietz W. H. // Am. J. Clin. Nutr. — 1994. — Vol. 59. — P. 307—316.
10. Juhan-Vague I., Alessi M. C. // Thrombos. Haemostas. — 1997. — Vol. 78, N 1. — P. 656—660.
11. Levenberg P. B., Elster A. B. Guidelines for Adolescent Preventive Services: Clinical Evaluation and Management Handbook. — Chicago, 1995.
12. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. — 1991.
13. Pemeilo G., Misericordia P., Volpi E. et al. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 920—928.
14. Reaven G. M. // Ibid. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1601.
15. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series No. 854. — Geneva, 1995.

Поступила 08.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.64-053.2:159.922.72

Н. А. Филимонова, Д. Е. Шилин, О. Л. Печора, А. П. Андрейченко, Э. П. Касаткина

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и поликлинической педиатрии с курсом детской реабилитологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ, Городской эндокринологической диспансер Комитета здравоохранения Москвы

Целью исследования был поиск причин, оказывающих негативное влияние на умственное развитие пациентов с врожденным гипотиреозом (ВГ). Обследовано 85 детей 5—17 лет (65 больных с ВГ и 20 здоровых сверстников из их семей). Оценку умственного развития проводили путем тестирования по методике Д. Векслера на фоне клинко-гормональной компенсации. Результаты исследования показали, что старт терапии на 1-м месяце жизни обеспечивает высокие адаптационные возможности и приводит

The purpose of the study was to search for causes that exert a negative effect on the mental development of patients with congenital hypothyroidism (CH). A total of 85 children aged 5-17 years (65 patients with CH and 20 healthy individuals of the same age from their families) were examined. Their mental development was assessed by the D. Veksler test in the presence of clinical and hormonal compensation. The results have demonstrated that the start of therapy at month 1 of life provides high adaptive capacities and results in the normal level of mental

к достижению нормального уровня умственного развития у детей с ВГ (средний IQ 103 ± 4 балла). Адекватность проводимой терапии в дальнейшем также влияет на умственное развитие больных с ВГ: при нормальном интеллекте (IQ > 90 баллов) в 90% случаев дети получали адекватную заместительную гормональную терапию в течение 1-го года жизни, тогда как среди детей с пограничной интеллектуальной недостаточностью (IQ 70–89 баллов) гормональная компенсация на 1-м году отмечена только у 38%. Перинатальную патологию чаще выявляли у детей с задержкой умственного развития: при олигофрении по сравнению с нормальным интеллектом патологическое течение беременности отмечали у 56% детей против 22%, а асфиксию в родах — у 33% против 15%. Семейно-социальные факторы играли роль в формировании интеллектуального уровня ребенка с ВГ, но не решающую. Сделан вывод о том, что ведущую роль в формировании интеллекта играют сроки начала и адекватность проводимой терапии. Наши данные указывают на необходимость оптимизации системы диспансерного наблюдения детей с ВГ: более жесткого клинико-гормонального мониторинга пациентов силами эндокринолога и консультирование детей с ВГ с раннего возраста неврологом и медицинским психологом.

development in children with CH (the mean IQ, 103 ± 4 scores). The adequacy of the therapy performed also affects the mental development of patients with CH in future: children with normal intellect (IQ > 90 scores) received adequate hormonal replacement therapy within the first year of life in 90% of cases whereas hormonal compensation within the first year of life was noted only in 38% of the children with borderline intellectual deficiency (IQ = 70–89 scores). Perinatal pathology was more frequently detected in children with mental retardation: in children with oligophrenia and those with normal intellect, their maternal pathological pregnancy was observed in 56 and 22%, respectively. Birth asphyxia was noted in 33% versus 15%. Familial and social factors played a role (but not decisive) in the formation of the intellectual level of a child with CH. It is concluded that the time of initiation and the adequacy of therapy play the leading role in the formation of intellect. The authors' findings show it necessary to optimize a follow-up system for children with CH: a stricter clinical and hormonal monitoring of patients by an endocrinologist and consulting of children with CH by a neurologist and a medical psychologist from their infancy.

Врожденный гипотиреоз (ВГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в педиатрической эндокринологии (1:3500–4000 новорожденных). Известно, что дефицит тиреоидных гормонов неблагоприятно влияет практически на все органы и системы ребенка. При поздней диагностике и задержке заместительной гормональной терапии ВГ ведет к инвалидизации с детства [2]. Единственным способом предотвратить задержку умственного развития (ЗУР) при ВГ служит максимально раннее начало лечения — с первых дней жизни [1]. Поскольку клинические признаки ВГ в первые месяцы жизни малоинформативны и неспецифичны, во многих странах внедрен массовый скрининг новорожденных, позволяющий поставить диагноз и начать терапию на 2-й неделе жизни. В зарубежной литературе [5, 8, 11] сообщается, что у детей с ВГ, выявленных при скрининге, ЗУР впоследствии развивается намного реже, чем в "доскрининговую эпоху".

В то же время появились данные, свидетельствующие о том, что прогноз интеллектуального развития ребенка с ВГ зависит не только от срока начала терапии, но и от других причин [6, 9, 12, 13]: тяжести пренатального дефицита тиреоидных гормонов, адекватности проводимой заместительной гормональной терапии — ЗГТ (особенно в первые годы жизни ребенка), иных перинатальных факторов (патологии беременности и родов, наследственности и воспитания) [15]. Поскольку возможности медико-социальной реабилитации детей с ВГ во многом определяются наличием и степенью тяжести интеллектуальных нарушений, целью нашего исследования явился анализ факторов, оказывающих влияние на умственное развитие детей с ВГ.

Материалы и методы

Обследовано 85 детей 5–17 лет, проживающих в условиях легкого дефицита йода в промышленном мегаполисе (Москва): 65 больных с ВГ (34 мальчика и 31 девочка; основная группа) и 20 здоровых сверстников из их семей (5 братьев и 15 сестер;

контрольная группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, условиям проживания, характеру воспитания и наследуемым интеллектуальным возможностям. Для оценки умственного развития пациентов с ВГ впервые в отечественной практике проведено психологическое тестирование в баллах по методике Д. Векслера, адаптированной А. Ю. Панасюком [4], по 12 субтестам с расчетом интеллектуального индекса (IQ), вербального и невербального IQ (табл. 1).

Перед тестированием все дети осмотрены эндокринологом, а пациентам с ВГ проведена гормональная оценка компенсации заболевания. Больных с некомпенсированным заболеванием включали в основную группу только после подбора адекватной дозы левотироксина и достижения нормальных показателей тиреоидного статуса (ТТГ, сТ₄, сТ₃) в течение не менее 3 мес.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований STATGRAPHICS, она включала в себя традиционные методы вариационной статистики. Результаты представлены средними величинами со стандартной ошибкой ($M \pm m$). Степень достоверности различий между группами оценивали по критерию *t* Стьюдента и χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты психологического тестирования показали, что средний уровень интеллекта у обследо-

Таблица 1

Краткая характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число обследованных	65	20
Мальчики, %	52	25
Девочки, %	48	75
Средний возраст, годы	$10,55 \pm 0,84$	$10,52 \pm 1,33$

Таблица 2

Уровень интеллектуального развития и частота его задержки при ВГ в зависимости от системы диагностики по сравнению с контролем ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных			
	А ($n = 43$)	А (контроль; $n = 17$)	Б ($n = 22$)	Б (контроль; $n = 3$)
Средний срок начала терапии, дни	576	576	43	—
<i>IQ</i> , средние баллы	$83,3 \pm 3,1$	114	$97,3 \pm 3,5$	120
Частота ЗУР ($IQ < 90$), %	$62,8 \pm 7,5$	0	$31,8 \pm 10,2$	0
Частота ПИН ($IQ 70-89$), %	$32,6 \pm 7,2$	0	$27,3 \pm 9,7$	0
Частота олигофрении ($IQ < 70$), %	$30,2 \pm 7,0$	0	$4,5 \pm 4,5$	0

ванных детей с ВГ находился на уровне нижней границы нормы (< 90 баллов) — $89,75 \pm 1,82$ балла, тогда как в контрольной группе средний *IQ* соответствовал нормальному диапазону — $115,33 \pm 4,05$ балла, т. е. у пробандов *IQ* был снижен — на 26 баллов, или на 23% ($p < 0,05$).

1. Влияние внедрения неонатальной скрининг-диагностики на уровень *IQ* детей с ВГ

Для оценки влияния внедрения неонатальной скрининг-диагностики на уровень *IQ* детей с ВГ проведена сравнительная оценка интеллектуального уровня детей с ВГ, родившихся до и после внедрения неонатального скрининга на гипотиреоз (в Москве — с 1990 г.). В группу А ($n = 43$) вошли дети, диагноз которым поставлен до внедрения массового скрининга, а в группу Б ($n = 22$) — те, кто был выявлен в ходе скрининга (табл. 2). Установлено, что дети, диагноз которым поставлен при скрининге, получали лечение с более раннего возраста (в среднем с 1,5 мес), чем пациенты, родившиеся в "доскрининговую эру" (в среднем почти с 1,5 лет). Тем не менее, несмотря на реализацию программы скрининг-диагностики и связанные с этим позитивные сдвиги, средний срок старта терапии нельзя признать удовлетворительным, поскольку, согласно международным рекомендациям (Европейское общество педиатров-эндокринологов — ESPE, 2000 г.), оптимальными сроками начала ЗГТ при ВГ являются первые 2 нед жизни ребенка [7].

2. Влияние сроков начала ЗГТ на уровень *IQ* детей с ВГ

Для оценки влияния сроков начала терапии проведено разделение больных с ВГ в зависимости от сроков начала терапии на 4 группы: 1-я — 9 детей, лечение которых начато до 30-го дня жизни включительно, 2-я — 10 детей, лечение которых на-

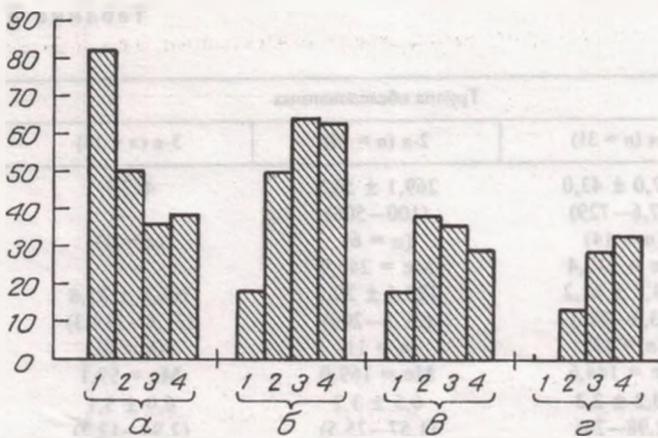
чато с 31-го по 60-й день жизни, 3-я — 19 детей, которых начали лечить с 61-го по 180-й день, 4-я — 22 ребенка, лечение которых начато позже 180-го дня жизни.

Результаты тестирования показали достаточно высокий уровень интеллектуального развития в 1-й группе, где средний *IQ* составил 103 балла, соответствуя диапазону нормы (> 90 баллов; табл. 3). При этом максимально высокий *IQ* (125 баллов) отмечен у девочки, лечение которой начато раньше всего — на 10-й день жизни (у остальных — не ранее 19-го дня). Во 2–4-й группе средние значения не превышали нижний порог нормы: во 2-й — 89 баллов, в 3-й — 85 баллов, в 4-й — 82 балла (см. табл. 2). Данные показатели меньше значений в 1-й группе на 15 баллов и более, что отражает прогрессирующее снижение *IQ* по мере задержки лечения. По мере запаздывания терапии явно нарастала (в 3,5 раза) и частота случаев ЗУР ($IQ < 90$ баллов): от 18% в 1-й группе до 63% в 3–4-й группе ($p < 0,05$) (см. рисунок). Кроме того, неблагоприятным последствием отсрочки терапии стало не только учащение ЗУР, но и очевидное нарастание ее тяжести. Так, при лечении, начатом на 1-м месяце жизни, относительно редкие случаи ЗУР имели всегда легкую степень интеллектуальной недостаточности — на уровне пограничной (70–89 баллов), тогда как среди детей, лечение которых начато позже, отмечено не только учащение случаев ЗУР, но и качественно иные, более тяжелые ее варианты. При этом пограничная интеллектуальная недостаточность (ПИН) выявлена во 2–4-й группе в 1,6–2 раза чаще, чем в 1-й группе, а в остальных случаях наблюдалась еще более грубая умственная отсталость, которая не встречалась при раннем начале терапии. Так, при задержке лечения у 20% больных выявлена олигофрения ($IQ < 70$ баллов): у 12 детей — дебильность ($IQ 50-69$ баллов), у 2 — имбецильность ($IQ 25-49$ баллов). Эти дети посещали вспомогательные школы для умственно отсталых, а до-

Таблица 3

Уровень интеллектуального развития и частота его задержки при ВГ в зависимости от сроков начала терапии по сравнению с контролем ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных							
	1-я ($n = 11$)	1-я (контрольная; $n = 0$)	2-я ($n = 16$)	2-я (контрольная; $n = 4$)	3-я ($n = 14$)	3-я (контрольная; $n = 5$)	4-я ($n = 24$)	4-я (контрольная; $n = 11$)
<i>IQ</i> , баллы	$102,9 \pm 4,1$	—	$88,7 \pm 4,1$	$114 \pm 4,6$	$85,3 \pm 6,4$	$116 \pm 2,3$	$82,3 \pm 4,1$	$114,5 \pm 4,5$
Частота ЗУР, %	$18,2 \pm 12,2$	—	$50 \pm 12,9$	0	$64,3 \pm 13,3$	0	$62,5 \pm 10,1$	0



IQ (в баллах) у детей с ВГ и у их здоровых сибсов.

1 — 1-я группа; 2 — 2-я группа; 3 — 3-я группа; 4 — 4-я группа а — $IQ > 90$; б — ЗУР ($IQ < 90$); в — ПИН ($IQ = 70-80$); г — олигофрения ($IQ < 70$). По оси ординат — частота случаев (в %)

полнительная терапия сосудистыми и ноотропными препаратами не могла привести к существенному улучшению их умственных способностей. Это указывает на большие сложности в реабилитации детей с поздним началом терапии — в противоположность тем, кого лечить начинают вовремя, т. е. в ранние сроки после рождения.

Таким образом, представленные данные подчеркивают важность раннего старта ЗГТ новорожденных с ВГ, так как лечение с 1-го месяца жизни обеспечивает высокие адаптационные возможности детей и достижение ими нормального уровня интеллектуального развития. Напротив, задержка терапии приводит к ЗУР, при этом тяжелые формы ЗУР формируются только при позднем старте ЗГТ (с 3-го месяца жизни).

3. Зависимость уровня умственного развития детей основной группы от тяжести ВГ и общего состояния при рождении, характера течения заболевания и социальных факторов

С целью выявления причин, влияющих на формирование ЗУР у детей с ВГ, которых начинают лечить даже в ранние сроки после рождения, выполнен анализ зависимости интеллектуального статуса детей с ВГ от его тяжести при рождении, характера течения заболевания на постнатальном этапе развития и влияния социальных факторов. Для этого больные были разделены на 3 группы в зависимости от достигнутого на момент настоящего обследования уровня умственного развития: 1-я группа ($n = 31$) — дети с нормальным IQ (90—125 баллов);

2-я ($n = 20$) — дети с ПИН и IQ 71—89 баллов; 3-я ($n = 14$) — дети с олигофренией и IQ 38—68 баллов (табл. 4). Средний срок начала терапии был наименьшим в 1-й группе (249 ± 67 дней, $Me = 53$), наибольшим — в 3-й группе (508 ± 187 дней, $Me = 180$). При этом доля детей, лечение которых начато в течение 1-го месяца жизни, также существенно различалась, составив в 1-й группе почти 1/3 (29%), во 2-й — всего 10%, тогда как в 3-й группе таких случаев вообще не было (0%). В то же время, несмотря на то что 71% детей 1-й группы начали лечиться явно позже — вплоть до 1,5 лет, они имели в последующем нормальный интеллект. Таким образом, представленные данные указывают на то, что нормальный уровень умственного развития встречается даже у детей с ВГ, лечение которых начато с опозданием. Это свидетельствует о потенциальном участии в созревании высшей нервной деятельности ребенка с ВГ наряду со сроками начала ЗГТ и иных факторов.

3.1. Зависимость уровня умственного развития от тяжести ВГ при рождении

Проведено сопоставление величины IQ на момент обследования с ретроспективными данными о первичных гормональных маркерах ВГ (ТТГ цельной крови, ТТГ и cT_4 сыворотки до начала лечения) (табл. 5). В клинической практике врачи-эндокринологи часто отмечают, что у детей с наиболее высоким патологическим уровнем ТТГ впоследствии имеется тяжелая ЗУР. Результаты нашего анализа не показали четкой связи между исходными показателями тиреоидного статуса при рождении и уровнем умственного развития в последующем у ребенка с ВГ, однако выявлена тенденция к нарастанию уровня ТТГ и уменьшению содержания cT_4 от 1-й группы к 3-й, что может свидетельствовать о тяжелом гипотиреозе у детей с ЗУР. Данные некоторых зарубежных исследователей [5, 15] свидетельствуют об отсутствии корреляции между первичным уровнем ТТГ и IQ в последующем. Высказывается предположение о том, что высокий уровень первичного ТТГ не всегда соотносится с тяжестью пренатальной гипотироксинемии (ПГТ) и вследствие этого со степенью умственного развития ребенка в дальнейшем. Что касается связи уровня тироксина и IQ , то имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы. Так, часть авторов [9, 10] сообщают о прямой корреляции между низкой концентрацией гормона в сыворотке крови больных ВГ до начала ЗГТ и низким уровнем умственного развития в последующем. Однако в других публикациях [15] приводятся

Таблица 4

Характеристика детей с ВГ с разделением по уровню IQ по сравнению с контролем ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных					
	1-я ($n = 31$)	1-я контрольная ($n = 5$)	2-я ($n = 20$)	2-я контрольная ($n = 7$)	3-я ($n = 14$)	3-я контрольная ($n = 8$)
IQ , средние баллы	$104,9 \pm 1,9$ (90—125) $Me = 104$	$119,4 \pm 4,6$ (104—128) $Me = 125$	$81,6 \pm 1,1$ (71—89) $Me = 81,5$	$116,6 \pm 2,3$ (106—122) $Me = 118$	$59,7 \pm 2,6$ (38—68) $Me = 64$	$110,5 \pm 4,5$ (95—128) $Me = 107$

Клинико-гормональная характеристика групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных		
	1-я (n = 31)	2-я (n = 20)	3-я (n = 14)
ТТГ на этапе скрининга (цельная кровь), мЕ/л	247,0 ± 43,0 (87,6–729) Me = 212,4 (n = 14)	269,1 ± 56,9 (100–508) Me = 240,9 (n = 6)	443,7 — (n = 1)
ТТГ к началу терапии (сыворотка), мЕ/л	194,7 ± 62,2 (13,2–986) Me = 144,6 (n = 17)	128,4 ± 20,2 (31,1–200) Me = 169,0 (n = 11)	106,8 ± 25,8 (21,6–219,3) Me = 99,1 (n = 8)
сТ ₄ к началу терапии (сыворотка), пмоль/л	10,2 ± 2,3 (2,98–24) Me = 8,1 (n = 10)	6,5 ± 3,2 (1,57–25,5) Me = 3,8 (n = 7)	6,0 ± 3,1 (2,94–12,2) Me = 2,9 (n = 3)
Шкала Апгар, баллы	7,6 ± 0,14 (6–8) Me = 8 (n = 27)	7 ± 0,22 (4–8) Me = 7 (n = 19)	6,5 ± 0,42 (4–8) Me = 7 (n = 12)
Асфиксия в родах, требующая реанимации, %	14,8 ± 6,97 (n = 27)	15,8 ± 8,6 (n = 19)	33,3 ± 14,2 (n = 12)
Средние сроки начала ЗГТ, годы	0,7 ± 0,2 (0,01–3,9) Me = 0,1	1,2 ± 0,4 (0,04–5,7) Me = 0,3	1,4 ± 0,5 (0,1–7) Me = 0,5
ТТГ на момент обследования (сыворотка), мЕ/л	6,2 ± 3,1 (n = 31)	5,1 ± 2,4 (n = 20)	11,6 ± 4,5 (n = 14)
Гормональная декомпенсация на момент обследования, %	19,4 ± 7,2 (n = 31)	20 ± 9,9 (n = 20)	42,9 ± 13,7 (n = 14)
Патологическая задержка роста < -2σ	0 (n = 31)	0 (n = 20)	14,3 ± 9,7 (n = 14)
Патологическое отставание костного возраста < -2σ	6,5 ± 4,5 (n = 31)	15 ± 8,2 (n = 20)	28,6 ± 12,5 (n = 14)

альтернативные данные и делается вывод о том, что уровень тироксина сыворотки новорожденного не всегда точно отражает действительную тяжесть гипотиреоза, поэтому он неинформативен для прогнозирования умственных способностей при ВГ. Это объясняется тем, что возможный трансплацентарный перенос тироксина от матери к плоду непосредственно перед родами насыщает организм плода, что позволяет обнаруживать гормон в циркуляции в раннем неонатальном периоде даже в случаях атиреоза [15]. В настоящее время в литературе активно обсуждается вопрос о протективной роли материнских тиреоидных гормонов. Известно, что недостаточная функция щитовидной железы матери в I триместре беременности может приводить к тяжелым поражениям ЦНС у ребенка вплоть до кретинизма. Предполагают также, что влияние материнских тиреоидных гормонов возможно и в последующие гестационные сроки. В случае формирования дефектной щитовидной железы при ВГ частичная трансплацентарная передача материнских тиреоидных гормонов может способствовать уменьшению пренатальной гипотироксинемии плода. Несомненно, значимым фактором является состояние функции щитовидной железы матери, поскольку только здоровая материнская щитовидная железа способна оказывать протективное действие на любом сроке гестации.

Таким образом, представленный анализ данных свидетельствует о том, что уровень гормональных маркеров не всегда отражает степень пренатальной

гипотироксинемии и вследствие этого не может использоваться в качестве прогностического критерия умственного развития у ребенка с ВГ.

Известно, что задержка дифференцировки костного скелета коррелирует с тяжестью гипотиреоза и является прогностически неблагоприятной для головного мозга. Поэтому в качестве раннего маркера тяжести ПГТ у ребенка с ВГ за рубежом часто используют рентгенографию коленного сустава при рождении, по результатам которой выявляют задержку созревания дистального эпифиза бедренной кости на момент постановки диагноза [14]. В рамках нашего исследования подобная оценка не проведена, поскольку в отечественной практике диагностики ВГ этот подход до сих пор не использовался.

3.2. Зависимость умственного развития ребенка с ВГ в старшем возрасте от состояния его здоровья в периоде новорожденности

Факторами, усугубляющими тяжесть поражения ЦНС у новорожденного с ВГ, наряду с ПГТ может служить гипоксия перинатального периода, которая ведет к возникновению гипоксически-травматической энцефалопатии в результате ишемии тканей головного мозга и/или (микро)геморрагических нарушений в них. Несомненно, пренатальная гипоксия у ребенка с ВГ негативно влияет на формирование ЦНС, которая дефектна уже исходно — за счет внутриутробного дефицита гормонов щито-

видной железы. Кроме того, тиреоидные гормоны влияют на синтез сурфактанта в легких, необходимого для расправления альвеол и удовлетворительного самостоятельного дыхания. В силу этого именно при ВГ дети чаще рождаются в асфиксии, которая сама по себе усугубляет поражение ЦНС. Поскольку, как правило, дети, рожденные от матерей с патологией 2-й половины беременности, имеют пренатальную гипоксию [3], мы в качестве критерия ее наличия использовали анамнестические данные, указывающие на поздний токсикоз. Наличие асфиксии в родах устанавливали по данным шкалы Апгар с использованием стандартного диагностического порога — 6 баллов и менее через 1 мин после рождения. После разделения больных основной группы на 3 группы в зависимости от IQ (см. выше) подвергли ретроспективному анализу частоту этих факторов в анамнезе у детей с ВГ. Установлено, что в 3-й группе 2-я половина беременности протекала патологически почти в 3 раза чаще, чем в 1-й группе (56% против 22%; $p < 0,05$), случаи интранатальной асфиксии, требовавшие реанимационных мероприятий, встречались с удвоенной частотой (33% в 3-й группе против 15 и 16% в 1-й и 2-й группах), а средний балл по шкале Апгар был самым низким ($p < 0,05$; см. табл. 5). Необходимо отметить, что во всех группах состояние детей с ВГ оценивали при рождении в 6 баллов и ниже многократно чаще, чем в общей популяции новорожденных (1,8%) [3].

Таким образом, при наиболее тяжелой ЗУР (олигофрении) нами отмечена самая высокая частота неблагоприятного течения беременности и угрожающих состояний при рождении, что при ВГ наряду с пренатальной гипотироксинемией способствует повреждению головного мозга. Гипоксически-травматическое повреждение ЦНС у детей с ВГ в ходе гестации и/или в родах существенно отягчает развитие ментальных функций ребенка. С другой стороны, дети с ВГ рождаются уже ослабленными по причине имеющегося тяжелого гипотиреоза, поэтому именно у них чаще развивается асфиксия в родах, что вторично влияет на ЦНС. Таким образом, учитывая то, что дети с ВГ часто имеют признаки поражения ЦНС, предлагаем при выявлении в раннем неонатальном периоде у детей с ВГ признаков гипоксического поражения мозга включать в комплекс реабилитационных мероприятий дополнительную корригирующую терапию по назначению детского невролога с первых дней жизни.

3.3. Зависимость уровня умственного развития больного с ВГ от компенсации заболевания в течение жизни

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на формирование ЦНС не только пренатально, но и на протяжении всей последующей жизни. Имеются указания на то, что тироксинзависимая миелинизация нервных волокон может волнообразно продолжаться после рождения ребенка вплоть до завершения полового созревания, но особенно активно протекает в первые годы жизни. Этот факт объясняет важ-

ность проведения адекватной ЗГТ ребенку с ВГ, поскольку частые периоды декомпенсации могут оказать неблагоприятное влияние на умственное развитие, даже несмотря на раннее начало терапии.

Поэтому мы предприняли попытку оценить влияние уровня адекватности проводимой терапии на умственные способности ребенка с ВГ. Для выявления степени компенсации больного в течение 1-го года жизни использовали результаты ежеквартального гормонального обследования. Критериями компенсации в течение 1-го года жизни считали нормальные величины гормонов тиреоидного комплекса, достигнутые на фоне терапии левотироксином. Для оценки течения заболевания в последующем использовали косвенные критерии (анализ показателей роста, костного возраста и клинко-гормональные показатели на момент обследования).

Оказалось, что почти все пациенты с нормальным интеллектом получали адекватную ЗГТ в течение 1-го года жизни: 90% детей 1-й группы имели удовлетворительные результаты клинко-гормонального обследования, а во 2-й группе таких детей было уже в 2 раза меньше — только 38% ($p < 0,05$). Гормональное обследование, проведенное перед тестированием, показало, что средний уровень ТТГ в сыворотке крови в 1-й и 2-й группах был незначительно выше нормы (см. табл. 5), тогда как в 3-й группе он был патологически высоким. В целом среди всех обследованных детей с ВГ у каждого четвертого (26%) была выявлена декомпенсация, причем чаще всего она встречалась у больных с олигофренией — почти у половины (43%), тогда как при ПИН и нормальном интеллекте случаи неадекватной ЗГТ выявлялись реже — примерно у каждого четвертого ребенка (26%). Высокая распространенность неадекватного режима среди детей с олигофренией может объясняться в том числе отсутствием мотивации к адекватному лечению у родителей. Патологическая задержка роста (менее 2 стандартных отклонений) обнаружена только в 3-й группе (у 14% детей), а патологическое отставание костного возраста было среди них же распространено с максимальной частотой (29% против 15% во 2-й группе и 6% в 1-й группе; $p < 0,05$) (см. табл. 5). Представленные данные показывают, что для детей с ВГ и ЗУР характерно более неблагоприятное течение заболевания в целом. Им позднее всех назначают ЗГТ, что само по себе отрицательно влияет на умственное развитие, а затем именно эти дети чаще всех пребывают в длительной клинко-гормональной декомпенсации — как на 1-м году жизни, так и в последующем, что вызывает у них не только умственную отсталость, но и патологическую задержку физического развития.

3.4. Зависимость уровня умственного развития больного с ВГ от наследственных и социально-средовых факторов

Различные наследуемые признаки и факторы внешней среды могут оказывать влияние на умственное развитие ребенка. Известно, что генетический потенциал, воспитание, условия жизни и круг общения играют не последнюю роль в формирова-

нии интеллекта. В силу этого представлялось интересным оценить влияние семейных и социально-средовых факторов на умственное развитие детей с ВГ. Мы посчитали возможным использовать сведения об образовательном цензе родителей, которые косвенно отражают наследуемый интеллектуальный потенциал и аспекты воспитания. Проведенный анализ показал, что в нашем рандомизированном исследовании приняли участие семьи с достаточно высоким уровнем образования родителей — в 48% семей один или оба родителя имеют высшее образование. Несмотря на то что для тестирования приглашали всех детей с ВГ, состоящих на эндокринологическом учете, наибольшую заинтересованность в дополнительном обследовании ребенка проявляли в первую очередь семьи с благополучным социально-экономическим статусом. Тем не менее именно в семьях олигофренов родители с высшим образованием встречались реже всего (29% в 3-й группе против 71% в 1-й группе; $p < 0,05$). Для решения вопроса о том, не связана ли ЗУР у детей 3-й группы с генетически низкими семейными особенностями этих пациентов, проведена сравнительная оценка уровня их IQ со здоровыми sibсами — родными братьями и сестрами из контрольной группы.

Результаты показали, что хотя у sibсов олигофренов по сравнению с остальными здоровыми детьми установлен самый невысокий средний уровень IQ (110 баллов), их индивидуальные значения всегда соответствовали нормальным. В силу этого можно предположить, что семейные и социально-средовые факторы играют определенную роль в формировании интеллектуального уровня ребенка, но не решающую. Это предположение вполне согласуется с современными зарубежными данными, согласно которым семейный фактор (образование родителей у детей с ВГ) признается потенциально возможным, но не единственным, не первостепенным.

Таким образом, проведенное исследование интеллектуального развития детей с ВГ позволило выявить основные факторы, влияющие на психоинтеллектуальный прогноз ребенка с ВГ. Ведущую роль в формировании интеллекта играют сроки начала ЗГТ. При этом дети с низким IQ изначально имеют более частую и тяжелую перинатальную патологию, которая, по всей видимости, обусловлена тяжелой пренатальной гипотироксинемией. Возможно, именно из-за тяжести состояния при рождении этим детям диагноз ставят с максимальной задержкой, а терапию назначают недопустимо поздно. Поэтому в очередной раз обостряются проблемы, требующие идеальной организации службы скрининг-диагностики ВГ, направленной на постановку диагноза до 8—12-го дня жизни.

Поскольку на исход интеллектуального развития детей с ВГ оказывает влияние и большое количество постнатальных факторов (частые периоды длительной декомпенсации в связи с неадекватной дозой левотироксина и/или перерывами в его приеме), а также социальный статус семьи (дефекты или дефицит воспитания), для полноценной

реабилитации детей с ВГ требуется оперативное внедрение принципиально важного положения — комплексного подхода с привлечением в команду специалистов, ответственных за диспансерное наблюдение детей с ВГ (наряду с педиатром-эндокринологом необходимо наблюдение детского невролога, педагога-психолога и др.).

Выводы

1. Терапия ВГ, начатая на 1-м месяце жизни, обеспечивает высокие адаптационные возможности детей и возможность достижения ими нормального уровня интеллектуального развития.

2. Значительное количество детей, имеющих при ВГ частые и/или длительные периоды декомпенсации, диктует необходимость оптимизации диспансерного наблюдения и более жесткого клинико-гормонального мониторинга пациентов силами эндокринолога.

3. При ВГ дети с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении имеют самый неблагоприятный прогноз в отношении интеллекта, что диктует необходимость их более пристального диспансерного наблюдения и подключения с первых дней жизни к программе постнатальной реабилитации детского невролога.

4. С учетом ограниченных возможностей для спонтанного достижения приемлемого интеллектуального уровня детям с ВГ требуются раннее консультирование и длительная реабилитационная поддержка со стороны медицинского психолога и педагогов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Соколовская В. Н., Самсонова Л. Н. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. Прилож. к журналу. — 1998. — С. 1—21.
2. Скрининг-программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации / Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. и др. — М., 1996.
3. Справочник неонатолога / Под ред. В. А. Таболина, Н. А. Шабалова. — М., 1984. — С. 95—96.
4. Филимоненко Ю., Тимофеев В. Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера. — СПб, 1992. — С. 1—78.
5. Delange F. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48. — P. 51—61.
6. Dubuis J., Glorieux J. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 1. — P. 222—227.
7. ESPE Report: Revised Guidelines for Neonatal Screening Programmes for Primary Congenital Hypothyroidism // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52. — P. 49—52.
8. Hsiao P. H., Chiu Y. N., Tsai W. Y. // J. Formos. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 100, N 1. — P. 40—44.
9. Letarte J., Glorieux J. // Pediatr. Res. — 1988. — Vol. 24, N 1. — P. 6—8.
10. Murphy G., Hulse J. A. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1986. — Vol. 61. — P. 761—765.
11. Rovet J., Glorieux J., Heyerdahl S. // Advances in Neonatal Screening / Ed. B. J. Therrell. — Amsterdam, 1987. — P. 71—75.
12. Salerno M., Militerni R. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 141, N 2. — P. 105—110.
13. Van Vliet G. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 1. — P. 70—84.
14. Vitranen M., Perheentupa J. // Acta Paediatr. Scand. — 1989. — P. 412—418.
15. Virtanen M., Santavuori P. // J. Acta Paediatr. Scand. — 1989. 00 Vol. 78, N 3. — P. 405—411.

Поступила 26.03.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-02:546.15]-008.64-084

Г. Ф. Окминян, Л. Н. Самсонова, М. И. Пыков, Т. Г. Курцева, М. В. Велданова,
М. Б. Анциферов, В. А. Сапельникова, Н. А. Патока, Н. В. Яковлева, Э. П. Касаткина**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
В МОСКВЕ НА ПРИМЕРЕ ЮГО-ЗАПАДНОГО АДМИНИСТРАТИВНОГО ОКРУГА**Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ. Комитет здравоохранения
Москвы, Управление здравоохранения Юго-Западного административного округа Москвы

Статья посвящена мониторингу зобной эндемии и оценке эффективности проводимой йодной профилактики в Юго-Западном административном округе Москвы. При изложении материала использованы данные литературы и результаты собственных исследований, полученные при обследовании 514 учащихся в возрасте 6–12 лет. В качестве индикаторов зобной эндемии и оценки йодного обеспечения использовали традиционные методы контроля (пальпация и ультразвуковое исследование щитовидной железы, уровень тиреотропного гормона новорожденных, медиана йодурии, частота случаев сниженной экскреции йода с мочой). Отмечено, что программа йодной профилактики, проводимая в Москве с 1997 г., достаточно эффективна и позволила снизить напряженность зобной эндемии в городе, однако не ликвидировала ее полностью. Среди причин, снижающих эффективность йодной профилактики, выделены следующие: кратковременность и трудности начального этапа йодной профилактики и(или) участие в формировании зобной эндемии в Москве других стратифицированных факторов внешней среды.

The paper deals with the remonitoring of goiter endemia and the evaluation of the efficiency of iodine deficiency prevention in the South-Western Administrative Okrug of Moscow. This paper uses the data available in the literature and the authors' own data obtained in the examination of 514 pupils aged 6–12 years. Routine monitoring methods, such as thyroid palpation and ultrasonography, determination of neonatal thyroid-stimulating hormone levels, ioduria median, and the incidence of decreased urinary iodine excretion, were used as indicators of goiter endemia and iodine provision. The iodine prevention programme implemented in Moscow since 1997 has been found to be rather effective and to lower the strain of goiter endemia in the city; however, it failed to eliminate it completely. The reasons reducing the efficiency of iodine prevention were identified. These included: the short time and difficulties of the initial stage of iodine prevention and/or the involvement of other stratumogenic environmental factors in the formation of goiter endemia in Moscow.

Одной из актуальных проблем современной медицины является проблема зобной эндемии. Медико-социальная значимость данной проблемы определяется, с одной стороны, распространенностью зоба, в том числе и в Москве, с другой — неблагоприятным влиянием даже легкой гипотироксинемии, которая нередко сопровождается зобом, на состояние здоровья и интеллектуальный уровень населения [1]. Это диктует необходимость проведения адекватных профилактических и лечебных мероприятий. Эпидемиологические исследования последних лет (1994–1996) показали, что Москва является регионом легкой зобной эндемии (табл. 1). Так, по данным ЭНЦ РАМН [7], при обследовании 876 школьников 9–12 лет частота зоба (при оценке тиреоидного объема по нормативам ВОЗ 1997 г.) составила 7,3–12,5%, медиана йодурии — 41–82 мкг/л. Выявленный легкий дефицит йода опреде-

лил необходимость проведения йодной профилактики в городе.

Йодная профилактика проводится с 1997 г. и включает в себя использование в питании населения йодированной поваренной соли как средства массовой профилактики йодной недостаточности [14]. До 1998 г., согласно ГОСТу, йодирование поваренной соли проводили из расчета $23,0 \pm 11,5$ мг/кг. В 1998 г. в Российской Федерации постановлением главного государственного санитарного врача установлен ГОСТ, соответствующий международным рекомендациям, который предусматривает внесение термостабильного йодата калия из расчета 40 ± 15 мг йода на 1 кг поваренной соли, что при среднем потреблении 7–10 г соли в день обеспечивает поступление в организм суточной дозы йода. Кроме того, как средство групповой и индивидуальной профилактики йодного дефицита

Таблица 1

Зобная эндемия: индикаторы, критерии тяжести и мониторинг йодной профилактики в Москве на примере ЮЗАО

Индикатор	Возраст обследованных, годы	До йодной профилактики (1995 г.)	Норматив проводимой профилактики	На фоне йодной профилактики (2000 г.)
Зоб (по данным пальпации)	6–12	—	< 5%	18,8%
Тиромегалия (по данным УЗИ)	6–12	7,3–12,5%*	< 5%	4,7%*
ТТГ цельной крови (> 5 мЕд/л)	Новорожденные	38,3%	< 3%	17,5%
Медиана йодурии, мкг/л:		41–82	100–200	151
Частотное распределение проб:				
< 100 мкг/л	6–12		< 50%	26,7%
< 50 мкг/л			< 20%	3,3%

Примечание. * — оценка объема щитовидной железы по нормативам ВОЗ 1997 г. [10]; ** — оценка объема щитовидной железы по предложениям ВОЗ 2001 г. [16].

используют прием препаратов йода. Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования: оценить эффективность йодной профилактики в Москве на примере ЮЗАО.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе противозобного кабинета, созданного в ЮЗАО Москвы в рамках реализации приказа Комитета здравоохранения Москвы (№ 47 от 08.02.2000) "О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода и других микронутриентов".

В 2000 г. обследовано 514 учащихся в возрасте 6–12 лет, из них (по данным анкетирования) постоянно проводят йодную профилактику (используя йодированную соль, йодсодержащие витамины) 37%, периодически — 30%. В качестве мониторинга зубной эндемии использовали традиционные методы контроля [14].

Результаты пальпации щитовидной железы оценивали согласно классификации ВОЗ (1994 г.).

УЗИ щитовидной железы осуществляли по традиционной методике с помощью портативного ультразвукового сканера "Алока SSD-500" линейным датчиком 7,5 МГц. Результаты волюмометрии оценивали с учетом пола и площади поверхности тела обследуемого по нормативам ВОЗ 1997 г. [10], принятым в Российской Федерации в качестве официальных стандартов [5]. Кроме того, объем щитовидной железы анализировали согласно последним предложениям ВОЗ 2001 г. по оценке данных волюмометрии у детей [16].

Экскрецию йода с мочой определяли церий-арсенитовым методом в лаборатории клинической биохимии (зав. — проф. Б. П. Мищенко) ЭНЦ РАМН.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов "DELFA Neonatal hTSH" на оборудовании фирмы "Wallak" (Финляндия) в Федеральном центре неонатального скрининга (зав. лабораторией — канд. мед. наук А. Д. Байков).

Результаты и их обсуждение

Согласно рекомендациям ВОЗ [14], в проведенном исследовании использовали следующие индикаторы и критерии тяжести зубной эндемии: частоту зоба по результатам пальпаторной и ультразвуковой оценки размеров щитовидной железы, частоту неонатальной гипертиреотропинемии.

Для оценки йодного обеспечения использовали такие показатели, как процент детей, употребляющих в пищу йодированную соль, медиана йодурии, частота случаев сниженной экскреции йода с мочой.

Основным индикатором наличия зубной эндемии в популяции является частота зоба среди школьников 6–12 лет. Вместе с тем пальпация не является вполне надежным методом определения размеров щитовидной железы, особенно на начальных стадиях заболевания. Ошибка измерения при этом может достигать 30% и более [4]. Бесспорно, объективным способом оценки размеров щи-

товидной железы является эховолюмометрия. До 1997 г. наибольшее распространение в клинической практике получили стандарты, предложенные в 1991 г. Р. Гутенкунстом и соавт. (табл. 2). В 1997 г. в Европе F. Delange провел расчет объема щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в условиях достаточного йодного обеспечения. В результате проведенного исследования были разработаны новые нормативы тиреоидного объема для детской популяции, которые были рекомендованы ВОЗ к всеобщему использованию как официальные стандарты (см. табл. 2). Однако внедрение этих нормативов в практику тут же породило дискуссию об их объективности. Складывалось впечатление, что разработанные для детской популяции нормативы тиреоидного объема были завышенными. Так, средние значения объемов щитовидной железы у йодобеспеченных американских [15], швейцарских [13], малайзийских [12] школьников были меньше, чем у европейских сверстников с таким же достаточным йодным обеспечением. Кроме того, при сопоставлении частоты зоба (при оценке тиреоидного объема по нормативам ВОЗ 1997 г.) с другими индикаторами зубной эндемии выявлены значительные расхождения в оценке наличия и тяжести эндемии. Все это определило необходимость исследовать факторы, влияющие на результаты ультразвуковой оценки размеров щитовидной железы детей, проживающих в йодобеспе-

Таблица 2

Сравнительный анализ нормативов ВОЗ объема щитовидной железы у детей

Объем щитовидной железы по нормативам ВОЗ					
В зависимости от возраста					
Возраст, годы	1991 г.	1997 г.		2001 г.	
		мальчики	девочки	мальчики	девочки
6	3,5	5,4	5,0	3,8	3,6
7	4,0	5,7	5,9	4,0	4,2
8	4,5	6,1	6,9	4,3	4,9
9	5,0	6,8	8,0	4,8	5,7
10	6,0	7,8	9,2	5,5	6,5
11	7,0	9,0	10,4	6,4	7,4
12	8,0	10,4	11,7	7,4	8,3
13	9,0	12,0	13,1	—	—
14	10,5	13,9	14,6	—	—
15	12,0	16,0	16,1	—	—

В зависимости от площади поверхности тела					
Площадь поверхности тела, м ²	1997 г.		2001 г.		
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
0,8	4,7	4,8	3,3	3,4	
0,9	5,3	5,9	3,8	4,2	
1,0	6,0	7,1	4,2	5,0	
1,1	7,0	8,3	5,0	5,9	
1,2	8,0	9,5	5,7	6,7	
1,3	9,3	10,7	6,6	7,6	
1,4	10,7	11,9	7,6	8,4	
1,5	12,2	13,1	8,6	9,3	
1,6	14,0	14,3	—	—	
1,7	15,8	15,6	—	—	

ченном регионе. С этой целью в 2000 г. было проведено УЗИ у 45 швейцарских школьников в возрасте 6—12 лет, которое выявило, что разные методологические подходы при определении линейных размеров щитовидной железы могут искажать результаты эхоломометрии [17]. Это послужило причиной того, что в 2001 г. ВОЗ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями было выдвинуто предложение о пересмотре нормативов тиреоидного объема у детей 6—12 лет, имеющих площадь поверхности тела от 0,8 до 1,5 м² [16]. Несмотря на то что на сегодняшний день данные предложения по оценке объема щитовидной железы у детей не являются официальными стандартами Российской Федерации, мы апробировали их в данной работе с целью формирования собственного мнения об их адекватности и универсальности (см. табл. 2). Однако вопрос о нормативах размеров щитовидной железы для детей младше 6 лет и старше 12 лет, имеющих площадь поверхности тела менее 0,8 м² и более 1,5 м², до настоящего времени остается открытым.

Другим индикатором зубной эндемии является частота неонатальной гипертиреотропинемии (ТТГ > 5 мЕд/л) [3, 14]. Оценка частоты неонатальной гипертиреотропинемии имеет, несомненно, экономическое преимущество перед всеми индикаторами зубной эндемии, так как не требует дополнительных средств, кроме тех, которые уже затрачены на проведение программы скрининга врожденного гипотиреоза [8]. Для контроля программы йодной профилактики в Москве использовали количественные показатели йодного обеспечения — медиану йодурии и частоту случаев сниженной экскреции йода с мочой [14].

Анализ показателей йодного обеспечения и индикаторов тяжести зубной эндемии в Москве на примере ЮЗАО выявил (см. табл. 1), что в целом по округу на фоне йодной профилактики медиана йодурии составила 151,2 мкг/л, частота йодурии менее 100 мкг/л — 26,7%, менее 50 мкг/л — 3,3%.

Частота зоба при оценке результатов волюмометрии по нормативам ВОЗ 1997 г. снизилась до 4,7% по сравнению с 7,3—12,5% в 1995 г.

Частота неонатальной гипертиреотропинемии (ТТГ > 5 мЕд/л) снизилась с показателя, соответствующего средней тяжести зубной эндемии (38,3%), до легкой (17,5%), при этом частота перманентного врожденного гипотиреоза не изменилась и составила 0,02% [6].

Таким образом, мониторинг зубной эндемии на фоне йодной профилактики выявил нормализацию показателя йодурии, существенное (примерно в 2 раза) снижение распространенности зоба и частоты неонатальной гипертиреотропинемии. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что программа йодной профилактики достаточно эффективна, так как позволила снизить напряженность зубной эндемии в Москве. Однако достигнутый результат — не повод для прекращения работы по профилактике йодного дефицита, так как наличие природной йодной недостаточности требует постоянного проведения адекватных профилактических мероприятий.

В то же время (см. табл. 1) при оценке результатов волюмометрии по нормативам, предложенным ВОЗ в 2001 г., частота зоба составила 15,2%, что согласуется с частотой зоба по данным пальпации (18,8%) и чувствительным индикатором зубной эндемии — частотой неонатальной гипертиреотропинемии (17,5%) [3, 9]. Соответствие 3 основных индикаторов зубной эндемии по критерию тяжести свидетельствует об адекватности и целесообразности применения в клинической практике тиреоидных нормативов, предложенных ВОЗ в 2001 г. Подобный подход к оценке частоты зоба на примере ЮЗАО Москвы не снижает степени эффективности проводимой йодной профилактики, а лишь свидетельствует о сохранении в регионе легкого йодного дефицита. Несоответствие частоты зоба (зубная эндемия легкой степени) йодному обеспечению (нормальный уровень йодурии), по видимому, можно объяснить тем, что для улучшения основных показателей тяжести зубной эндемии требуется более продолжительная йодная профилактика с полным охватом населения. Кроме того, можно предположить участие в формировании зубной эндемии других струмогенных факторов внешней среды.

Бесспорно доказанной и общепризнанной, но не единственной причиной возникновения зубной эндемии является дефицит йода в окружающей среде [11]. В настоящее время признают роль других факторов внешней среды (природного и техногенного происхождения), которые в редких случаях могут являться самостоятельной причиной возникновения зоба, но чаще усугубляют тяжесть зубной эндемии в условиях дефицита йода [2].

Анализ эффективности йодной профилактики в Москве (при оценке частоты зоба с использованием предложений ВОЗ 2001 г.) показал, что массовая йодная профилактика, проводимая с 1997 г., позволила снизить напряженность зубной эндемии в городе, но не ликвидировала ее полностью. Среди причин, снижающих эффективность йодной профилактики, можно отметить следующие: программа йодной профилактики проводится лишь 2,5 года; до 1998 г. в Москве, как и по всей стране, содержание йода в соли не соответствовало международным рекомендациям; до настоящего времени население города еще не полностью охвачено йодной профилактикой.

Все вышеизложенное диктует необходимость активного продолжения и постоянного мониторинга программы йодной профилактики в Москве.

Выводы

1. Соответствие частоты зоба при оценке результатов волюмометрии, по предложениям ВОЗ 2001 г., частоте зоба по данным пальпации и частоте неонатальной гипертиреотропинемии свидетельствует об адекватности и целесообразности применения в клинической практике данных тиреоидных нормативов.

2. Анализ эффективности йодной профилактики в Москве (при оценке частоты зоба с использованием предложений ВОЗ 2001 г.) показал, что мас-

совая йодная профилактика, проводимая с 1997 г., позволила снизить напряженность зубной эндемии в городе, но не ликвидировала ее полностью.

3. Несоответствие частоты зоба (зобная эндемия легкой степени при оценке частоты зоба с использованием предложенный ВОЗ 2001 г.) йодному обеспечению (нормальный уровень йодурии) можно объяснить кратковременностью и трудностями начального этапа йодной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарбекова Р. М. Особенности здоровья беременных и детей раннего возраста в очаге зубной эндемии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Алматы, 1996.
2. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы. — М., 2000.
3. Деланж Ф. // Пробл. эндокринолог. — 2000 — № 1. — С. 37—46.
4. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н., Пыков М. И. // Там же. — 1993. — Т. 39, № 5. — С. 22—26.
5. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли. — М., 2001.
6. Османова Э. И. Врожденный гипотиреоз в Москве (эпидемиология, оценка эффективности и оптимизация службы

скрининг-диагностики): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.

7. Свириденко Н. Ю. Йод-дефицитные заболевания: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
8. Суплотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 19—21.
9. Таранушенко Т. Е., Догадин С. А., Панфилов А. Я. и др. // Там же. — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 24—28.
10. Delange F., Benker G., Caron Ph et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
11. Dunn J. // Merck European Thyroid Symposium. — Warsaw, 1996, May 16—18.
12. Foo L. C., Zulfigar A., Nafikudin M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 491—497.
13. Hess S., Zimmermann M. // Ibid. — 2000. — Vol. 142. — P. 599—603.
14. WHO, UNISEF ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. WHO/NUT/94.6. — Geneva, 1994.
15. Xu F., Sullivan K., Houston R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 498—504.
16. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // IDD Newsletter. — 2001. — P. 12.
17. Zimmermann M. B., Molinari L., Spehl M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 144. — P. 213—220.

Поступила 08.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.357:577.175.3221.036.8

И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. В. Фофанова, Н. П. Гончаров

НОВАЯ РАСТВОРИМАЯ ФОРМА РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА ЧЕЛОВЕКА "НОРДИТРОПИН СИМПЛЕКС": РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ¹

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

В открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании у детей с соматотропной недостаточностью проводили сравнительную оценку 2 форм рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин" ("Ново Нордиск", Дания) — жидкой формы "Нордитропин Симплекс" (Norditropin SimpleXx) и лиофилизированной формы "Нордитропин ПенСет" (Norditropin PenSet), использующих 2 различные системы шприц-ручек — НордиПен и Нордиджект соответственно. Новая растворимая форма гормона роста "Нордитропин Симплекс" была разработана в ответ на потребность в наличии жидкой, стабильной формы препарата, без необходимости смешивания, для простых и удобных ежедневных инъекций. Нордитропин Симплекс является первым препаратом жидкого гормона роста с маркировкой дозы в миллиграммах, что отвечает новым стандартам ВОЗ и Европейской фармакопеи. Целью исследования явилась оценка применения новой жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс", не требующей смешивания, и шприц-ручки НордиПен по сравнению с лиофилизированной формой гормона роста "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручки Нордиджект у детей с соматотропной недостаточностью. Также оценивали эффективность и безопасность применения Нордитропин Симплекс в изучаемой когорте детей; 11 пациентов с соматотропной недостаточностью получали ежедневные инъекции либо Нордитропин Симплекс 5 мг/10 мг, либо Нордитропин ПенСет 12 в течение 6 нед с заменой препарата в течение последующих 6 нед.

Two formulations of the human recombinant growth hormone Norditropin (Novo Nordisk, Denmark), namely the liquid dosage form Norditropin Simplex and the lyophilized dosage form Norditropin PenSet, by using 2 different pen-syringe systems (NordiPen and Nordiject, respectively) were studied in an open randomized crossover study of children with somatotrophic deficiency. The new soluble formulation of growth hormone Norditropin Simplex was developed due to a need for a liquid, stable dosage form that requires no mixing and permits simple and easy-to-use daily injections. Norditropin Simplex is the first liquid growth hormone drug in a milligram dose, which meets the new WHO standards and the European Pharmacopoeia. The purpose of the study was to evaluate the capacities of the new liquid growth hormone formulation Norditropin Simplex, which requires no mixing, the pen-syringe NordiPen versus the lyophilized growth hormone formulation Norditropin PenSet and the pen-syringe Nordiject in children with somatotrophic deficiency. The efficiency and safety of Norditropin Simplex used in the study group of children were also evaluated. Eleven patients with somatotrophic deficiency received daily injections of Norditropin Simplex, 5 mg/10 mg, or Norditropin PenSet 12 for 6 weeks, the drug being replaced for the following 6 weeks. Following 12 weeks of therapy, the preference of one formulation to the other was assessed by a questionnaire filled in by a patient or his/her parents.

¹ Авторы благодарят компанию "Ново Нордиск АО" (Дания) за предоставление Нордитропин Симплекс/НордиПен и Нордитропин ПенСет/Нордиджект и поддержку исследования.

Через 12 нед лечения проводили оценку предпочтения одной формы препарата перед другой согласно анкете, заполненной пациентом или его родителями. Дополнительное лечение Нордитропин Симплекс сроком до 21 мес получали пациенты, отдавшие предпочтение в лечении данному препарату. 10 из 11 пациентов отметили преимущество использования Нордитропин Симплекс и ручки НордиПен перед Нордитропин ПенСет и шприц-ручкой Нордиджект и продолжили лечение Нордитропин Симплекс сроком до 21 мес, 1 пациент не нашел существенных различий при применении обеих форм нордитропина, но предпочел продолжить лечение Нордитропин Симплекс после 12-недельного периода сравнения. Выявлены высокий ростстимулирующий эффект и безопасность применения Нордитропин Симплекс, безболезненность инъекций и удобство использования шприц-ручки НордиПен у детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

The patients who preferred Norditropin Simplex received an additional treatment with this drug for as long as 21 months. Ten of the 11 patients noted the advantage of Norditropin Simplex and Nordipen over Norditropin PenSet and Nordidject continued treatment with the former drug for as long as 21 months. One patient found no significant differences in the use of both dosage forms, but he preferred to continue therapy with Norditropin Simplex after a 12-week comparison period. Norditropin Simplex was ascertained to show a high growth-stimulating effect and safety, painless injections, and the easiness of using the pen-syringe NordiPen in children and adolescents with somatotrophic deficiency.

Заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста у детей с соматотропной недостаточностью, включая изолированный дефицит СТГ и множественный дефицит гормонов аденогипофиза, подразумевает ежедневные подкожные инъекции препарата в вечерние часы в течение многих лет.

Эффективность лечения и конечный рост пациента зависят не только от ранней диагностики заболевания и адекватности дозы вводимого гормона роста, но и в не меньшей степени от правильного режима лечения, главным образом от регулярности проводимой терапии. Международными исследованиями показано, что до 50% пациентов с патологией роста не соблюдают правильный режим лечения гормоном роста, при этом одной из главных причин является необходимость разведения гормона роста при подготовке к инъекции [6]. Следовательно, чем совершеннее формы гормона роста и системы для его введения, тем в большей степени ребенок будет расположен к многолетним ежедневным инъекциям препарата. Таким образом, готовность пациента к правильному выполнению всех рекомендаций по лечению является одним из ключевых звеньев в достижении оптимального конечного роста.

Учитывая насущную потребность в разработке новых форм рекомбинантного гормона роста и систем для его введения, компанией "Ново Нордиск" (Дания) была разработана и представлена на рынок в 1999 г. жидкая, стабильная, не требующая смешивания форма гормона роста Нордитропин Симплекс с использованием в шприц-ручках НордиПен и НордиПенМейт. Нордитропин Симплекс представляет собой человеческий гормон роста, полученный с использованием технологии рекомбинантной ДНК. Он является жидкой формой существующего лиофилизированного нордитропина, безопасность и эффективность которого доказана более чем 15-летним использованием в клинической практике. Нордитропин Симплекс и Нордитропин биоэквивалентны и имеют сходные профили безопасности [5]. Активной субстанцией Нордитропин Симплекс является соматотропин, одноцепочечный белок, состоящий из 191 аминокислоты, идентичный 22 кД форме эндогенного гипофизарного гормона роста с идентичными ему первичной, вторичной и третичной структурами. Нордитропин Симплекс является первым растворимым гормо-

ном роста, отвечающим новым стандартам ВОЗ и Европейской фармакопеи, поскольку имеет маркировку дозы в миллиграммах, а не в международных единицах (МЕ), как это было принято ранее [2]. Эквивалент дозы рассчитывают, исходя из универсального стандарта, где 1,0 мг соматропина (Нордитропин Симплекс) соответствует 3,0 МЕ соматропина (Нордитропин ПенСет). Нордитропин Симплекс представляет собой стерильный бесцветный раствор, стабильный в течение 2 лет при 2—8°C и до 4 нед (5 мг/10 мг) при 25°C [1, 3]. Нордитропин Симплекс доступен в стеклянных картриджах по 0,5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл, кодированных цветом согласно дозе. Интегрированная система введения Нордитропин Симплекс включает в себя мультидозные шприц-ручки НордиПен 5/10/15 со шкалой дозы в миллиграммах, НордиПенМейт как факультативное дополнение для автоматического введения иглы и 6—8-миллиметровые иглы НовоФайн с внешним диаметром 0,25 мм (31G) и 0,3 мм (30G). Шприц-ручки НордиПен характеризуются сверхточным приростом дозы с шагом 0,05 мг (НордиПен 5) и 0,1 мг (НордиПен 10/15), высокой максимальной дозой и широким дозовым спектром от 0,05 до 4,0 мг. Механизм редозировки позволяет корректировать неправильную набранную дозу во избежание потери гормона роста.

Целью открытого, рандомизированного, перекрестного исследования являлась оценка применения новой жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс", не требующей смешивания, и шприц-ручки НордиПен по сравнению с лиофилизированной формой гормона роста "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручки Нордиджект у детей с соматотропной недостаточностью. Также были оценены эффективность и безопасность применения Нордитропин Симплекс в изучаемой когорте детей.

Материалы и методы

В исследование было включено 11 детей и подростков с соматотропной недостаточностью, обследованных в детской клинике ЭНЦ РАМН, не получавших ранее лечение гормоном роста, что отвечало критериям включения. Помимо детей с классическим дефицитом СТГ ($n = 8$), изучаемую группу составили дети с органическим

Клинический и гормональный статус пациентов с соматотропной недостаточностью при включении в исследование

Показатель	$M \pm SD$ (min—max)
Число пациентов	11
Пол (м/ж)	5/6
Изолированный дефицит СТГ/МДГА	5/6
Хронологический возраст, годы	$12,6 \pm 4,8$ (6,3—20,0)
Костный возраст, годы	$7,1 \pm 4,0$ (2,0—12,5)
Рост, SDS	$-5,32 \pm 1,6$ (от $-8,44$ до $-3,20$)
Пик СТГ на пробах, нг/мл	$0,56 \pm 0,2$ (0,1—1,7)

Примечание. МДГА — множественный дефицит гормонов аденогипофиза; SDS — коэффициент стандартного отклонения.

генезом заболевания: в исходе оперативного лечения интраселлярной краниофарингиомы ($n = 1$), синдромом де Морсье (септооптическая дисплазия, сочетанная с гипопитуитаризмом; $n = 1$), болезнью Реглингхаузена ($n = 1$). Клинический и гормональный статус пациентов на момент включения в исследование представлен в таблице. В изучаемой группе распределение по полу (5 мальчиков и 6 девочек) было равномерным, средний ($M \pm SD$) хронологический возраст составлял $12,6 \pm 4,8$ года, костный возраст — $7,1 \pm 4,0$ года. Изолированный дефицит СТГ отмечался у 5, множественный дефицит гормонов аденогипофиза — у 6 пациентов. Гипопитуитаризм характеризовался сочетанным дефицитом СТГ/ТТГ у 4 детей, СТГ/ТТГ/АКТГ у 1 пациента и пангипопитуитаризм у 1 пациента. У обследованных наблюдался выраженный дефицит роста, средний показатель SDS роста составлял $-5,32 \pm 1,6$. Все дети имели тотальный дефицит СТГ с пиком выброса гормона роста на фоне СТГ-стимулирующих (инсулин, клофелин) проб менее 2 нг/мл, в среднем $0,56 \pm 0,2$ нг/мл.

После получения информированного согласия на участие в исследовании и проведения всех исследований, соответствующих этапу скрининга, каждый пациент был рандомизирован в 1 из 2 групп.

Детей 1-й группы снабжали жидкой формой гормона роста "Нордитропин Симплекс 5"/"Нордитропин Симплекс 10" и шприц-ручкой НордиПен 5/НордиПен 10 соответственно и иглами НовоФайн с внешним диаметром 0,3 мм (30G) длиной 8 мм с детальной инструкцией о правилах пользования данной новой формой препарата и системами для его введения. Картриджи Нордитропин Симплекс объемом 1,5 мл кодированы цветом согласно дозе гормона роста, содержащейся в картридже: 5 мг (оранжевый) и 10 мг (синий). Шприц-ручки НордиПен 5/10 графической линии дизайна имеют аналогичный цветовой код.

Пациентов 2-й группы снабжали лиофилизированной формой гормона роста "Нордитропин ПенСет 12" с растворителем,

шприц-ручкой Нордиджект 12 и иглами НордиФайн 30G длиной 8 мм.

Индивидуальная доза гормона роста составляла 0,03 мг/кг/сут (0,1 МЕ/кг/сут). Режим лечения включал в себя ежедневные подкожные инъекции препарата в плечи и бедра с чередованием мест инъекций в вечерние часы перед сном (22—23 ч).

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Основная фаза, необходимая для оценки принятия 2 форм гормона роста и систем шприц-ручек, включала в себя 12-недельный период лечения: 6 нед лечения Нордитропин Симплекс, затем 6 нед лечения Нордитропин ПенСет (1-я группа) или наоборот (2-я группа). По окончании каждого из 6-недельных периодов лечения пациент посещал клинику для контрольного обследования и заполнял анкету о принятии и соблюдении им режима и условий терапии Нордитропин Симплекс или Нордитропин ПенСет.

После основной фазы исследования пациент заполнял итоговую анкету, сравнивающую удобство использования 2 форм гормона роста и систем шприц-ручек, и окончательно решал, какую форму гормона роста и систему шприц-ручки он предпочитает использовать в будущем. Принятие данного решения и составляло основную цель данного исследования. Если пациент выбирал Нордитропин Симплекс и шприц-ручку НордиПен, то он продолжал лечение в рамках дополнительной фазы исследования до 21 мес лечения в целом с регулярным обследованием в ЭНЦ РАМН каждые 3 мес. Если пациент выбирал Нордитропин ПенСет и шприц-ручку Нордиджект, то он прекращал участие в исследовании.

Уровни ИРФ-1 и ИРФ-СБЗ в сыворотке крови до начала лечения, через 6 и 12 нед лечения гормоном роста определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов "Diagnostic System Laboratories Inc." ("Webster, TX", США).

Анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica (StatSoft Inc., США). Данные представлены как $M \pm SD$.

Результаты и их обсуждение

Согласно итоговой анкете, 10 из 11 пациентов изучаемой группы в конце 12-недельной фазы сравнения отдали предпочтение новой жидкой форме гормона роста "Нордитропин Симплекс" и шприц-ручке НордиПен. Это предпочтение отражало главным образом более легкую процедуру замены картриджа жидкого Нордитропин Симплекс,

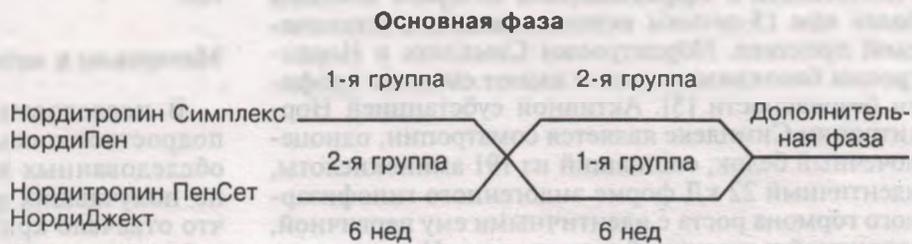


Рис. 1. Дизайн исследования.

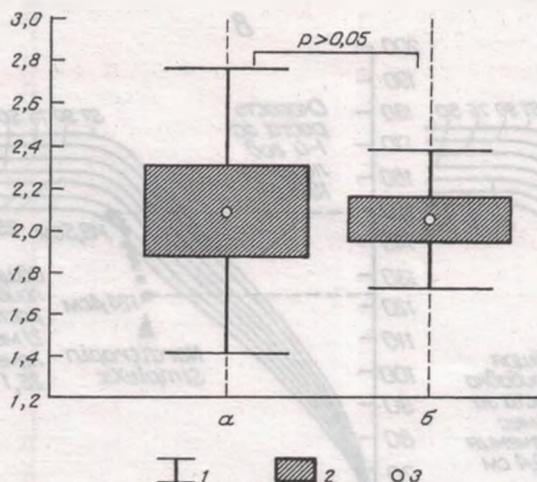


Рис. 2. Ростовой эффект за 1,5 мес лечения Нордитропин Симплекс и Нордитропин ПенСет у детей с соматотропной недостаточностью.

а — Нордитропин Симплекс; б — Нордитропин ПенСет. Здесь и на рис. 3, 5: по осям ординат — прибавка роста (в см). Здесь и на рис. 4, 5, 7, 8: 1 — среднее квадратическое отклонение; 2 — среднее арифметическое; 3 — ошибка среднего.

отсутствие необходимости процедуры смешивания, экономию времени при замене картриджа, простоту и удобство использования шприц-ручки НордиПен, включая процедуру установки дозы и инъекций. Процедура инъекции Нордитропин Симплекс крайне упрощена и включает в себя установку дозы в миллиграммах согласно указателю в окне дозы, установку иглы и собственно инъекцию путем нажатия кнопки фиксатора дозы. Важным моментом являлось то, что существующий механизм редозировки позволял корректировать неправильно набранную дозу во избежание потери гормона роста. Полученные нами данные о предпочтении растворимой формы Нордитропин Симплекс и системы введения НордиПен лиофилизированной форме Нордитропин ПенСет и системе введения Нордиджект подавляющим большинством детей с соматотропной недостаточностью согласуются с данными других многоцентровых международных исследований [4, 7].

Один пациент не отдал предпочтения какому-либо препарату, но предпочел продолжить лечение Нордитропин Симплекс в последующей фазе ис-

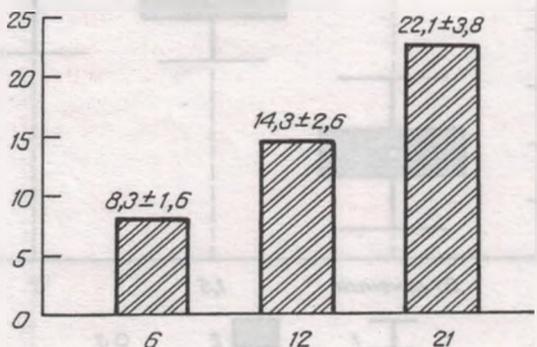


Рис. 3. Абсолютная прибавка роста за 6, 12 и 21 мес лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

Здесь и на рис. 4, 7, 8: по осям абсцисс — месяцы лечения.

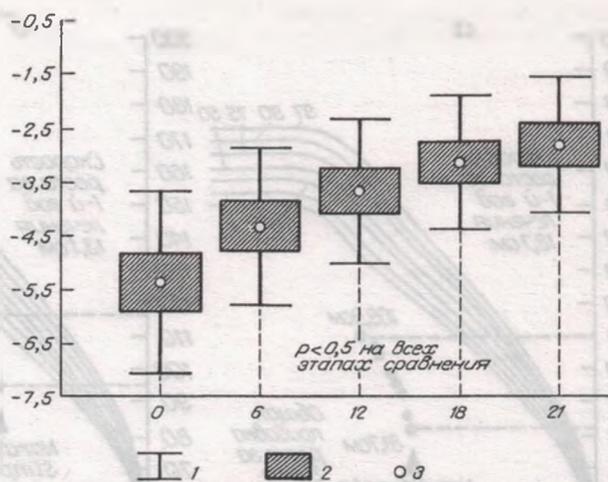


Рис. 4. Динамика SDS роста на фоне лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси ординат — SDS роста

следования. Все пациенты, кроме 1, закончили участие в дополнительной фазе исследования. Один пациент преждевременно выбыл из исследования, таким образом, статистический анализ проведен в группе, состоящей из 10 пациентов.

Сравнительный анализ ростстимулирующей активности Нордитропин Симплекс и Нордитропин ПенСет 12 в течение 6 нед лечения не выявил различия в показателях абсолютной прибавки роста, которые составили $2,09 \pm 0,7$ и $2,05 \pm 0,3$ см ($p > 0,05$) соответственно (рис. 2).

В течение всего периода лечения Нордитропин Симплекс способствовал значительному ускорению скорости роста детей и подростков изучаемой группы. Показатели абсолютной прибавки роста за 6 мес лечения составили $8,3 \pm 1,6$ см, за 12 мес лечения — $14,3 \pm 2,6$ см, за 21 мес лечения — $22,1 \pm 3,8$ см (рис. 3).

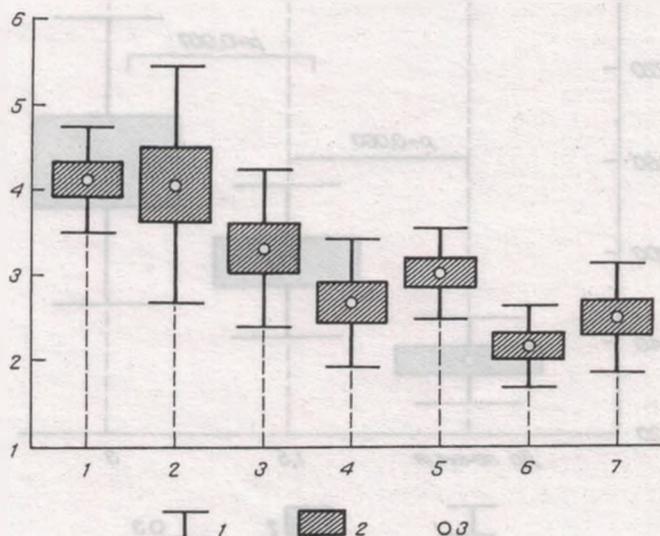


Рис. 5. Абсолютная прибавка роста по триместрам лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси абсцисс — триместры лечения.

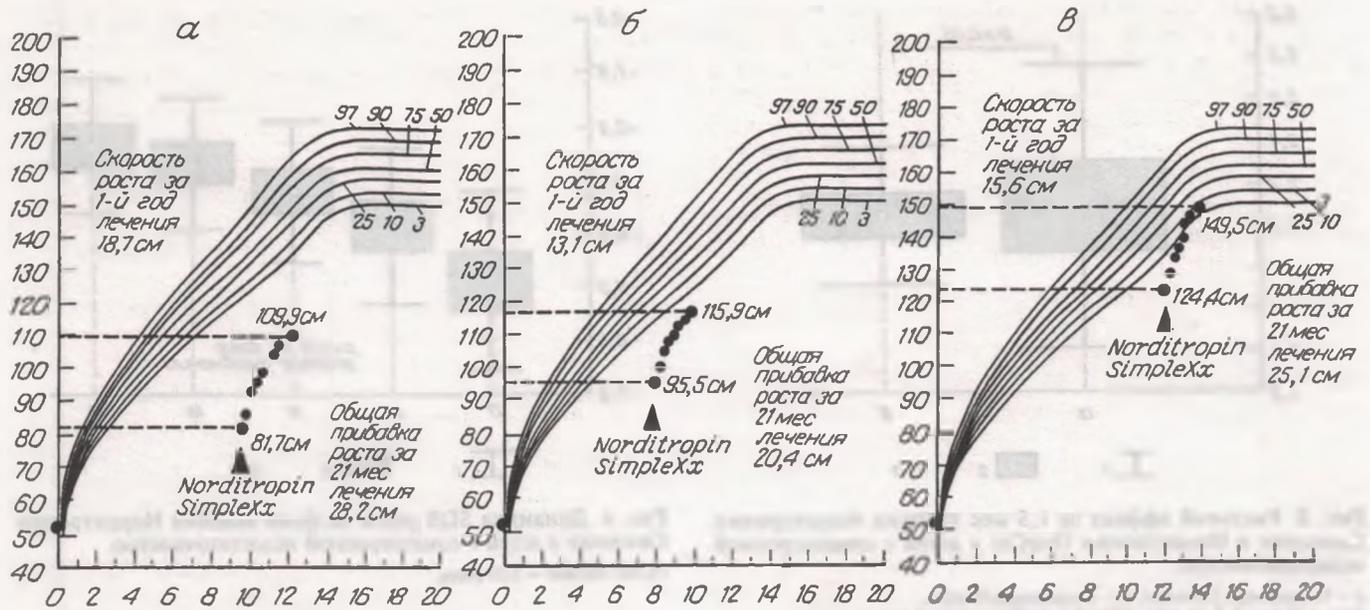


Рис. 6. Графики роста детей на фоне 21-месячного лечения Нордитропин Симплекс: а — девочка 9,5 лет с изолированным дефицитом СТГ; б — девочка 8 лет с дефицитом СТГ/ТТГ; в — девочка в возрасте 11,9 года с синдромом де Морсье. По осям ординат — рост (в см); по осям абсцисс — возраст (в годах).

Ростстимулирующий эффект Нордитропин Симплекс, выраженный в показателях SDS роста, представлен на рис. 4. Различие исходных ($-5,4 \pm 1,7$) показателей SDS роста и таковых на фоне терапии было достоверным уже через 3 мес лечения (SDS, $-5,13 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Прогрессивное уменьшение дефицита роста и показателей SDS роста наблюдалось через 6 мес (SDS, $-4,3 \pm 1,4$; $p < 0,05$), 12 мес (SDS, $-3,7 \pm 1,3$; $p < 0,05$) и 21 мес (SDS, $-2,8 \pm 1,2$; $p < 0,05$) лечения Нордитропин Симплекс. Прирост SDS от исходного значения составил $1,7 \pm 0,5$ за 12 мес терапии и $2,6 \pm 0,7$ за 21 мес терапии гормоном роста.

Анализ динамики прибавки роста по триместрам лечения гормоном роста показал, что максимальная скорость роста наблюдается в 1-й ($4,14 \pm 0,6$ см) и 2-й ($4,07 \pm 1,3$ см) триместры лечения с тенденцией к снижению в 3-й ($3,3 \pm 0,9$ см) и 4-й ($2,7 \pm 0,7$ см) триместры лечения; $p < 0,05$ (рис. 5). Прибавка роста в 5-й ($3,0 \pm 0,5$ см) триместр лечения превышает таковую в 4-й триместр, но различия недостоверны ($p > 0,05$). В дальнейшем, по мере удлинения срока терапии, показатели прибавки роста достоверно не отличаются от таковых, наблюдаемых по окончании 1-го года лечения ($p > 0,05$).

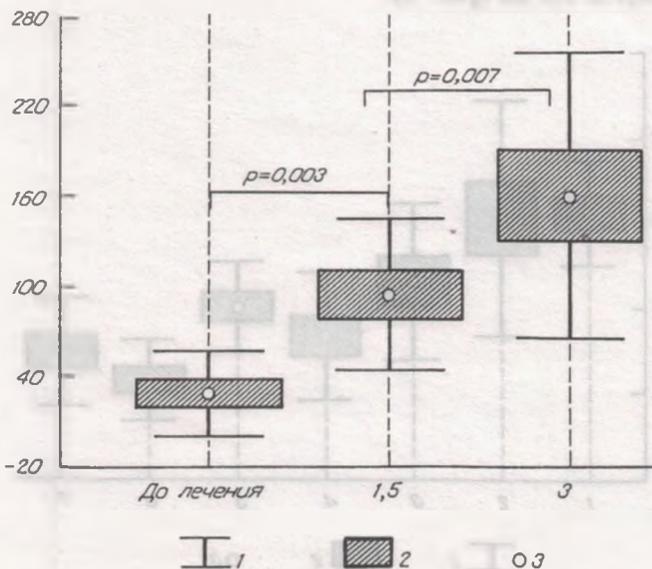


Рис. 7. Динамика уровней ИРФ-1 крови на фоне лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси ординат — уровень ИРФ-1 (в нг/мл).

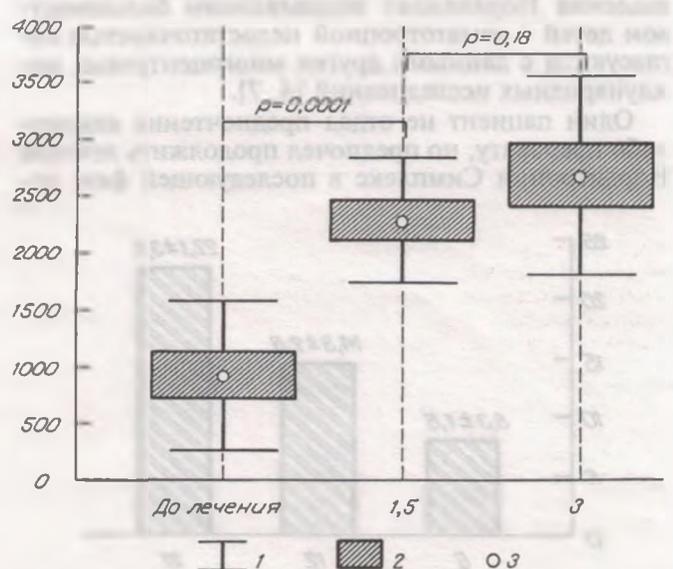


Рис. 8. Динамика уровней ИРФ-СБЗ крови на фоне лечения Нордитропин Симплекс у детей с соматотропной недостаточностью.

По оси ординат — уровень ИРФ-СБЗ (в нг/мл).

Графики роста, представленные на рис. 6, демонстрируют ростстимулирующий эффект Нордитропин Симплекс у детей с различными формами гипопитуитаризма, включая пациентку 9,5 лет с изолированным дефицитом СТГ (прибавка роста 28,2 см за 21 мес лечения), пациентку 8 лет с дефицитом СТГ/ТТГ (прибавка роста 20,4 см за 21 мес лечения) и пациентку в возрасте 11,9 года с синдромом де Морсье (прибавка роста 25,1 см за 21 мес лечения).

На фоне лечения Нордитропин Симплекс наблюдается достоверное повышение уровней ИРФ-1 (рис. 7) и ИРФ-СБЗ (рис. 8) в крови у детей с соматотропной недостаточностью, что отражает биологические эффекты экзогенно вводимого гормона роста на уровне органов-мишеней.

Побочные эффекты в процессе лечения гормоном роста имели место у 5 детей. Они включали в себя отечность век по утрам, главным образом в первые недели лечения (3 пациента), периодическую головную боль (3 пациента) и периодическую боль в ногах (1 пациентка). Данные явления были преходящи и существенно не отражались на общем состоянии пациентов.

Выводы

1. Новая жидкая форма рекомбинантного гормона роста человека "Нордитропин Симплекс" 5 мг/10 мг (Norditropin SimpleXx, "Ново Нордиск", Дания), используемая в шприц-ручке НордиПен 5/10, дает высокий ростстимулирующий эффект у

детей и подростков с соматотропной недостаточностью.

2. Нордитропин Симплекс является безопасным препаратом гормона роста, не дающим серьезных побочных эффектов.

3. Преимущества жидкой формы гормона роста "Нордитропин Симплекс" и системы для его введения НордиПен перед лиофилизированной формой "Нордитропин ПенСет" и шприц-ручкой Нордикет включают в себя отсутствие необходимости процедуры смешивания Нордитропин Симплекс, исключительно легкую замену картриджа, значительную экономию времени при замене картриджа, простоту и удобство использования шприц-ручки НордиПен в целом, включая установку дозы и инъекции, возможность редозирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birnbaum S., Andersen S., Taagegaard B. et al. // *Horm. Res.* — 2002. — Vol. 58. — Suppl. 2. — P. P2-372, 106.
2. Bristow A. F., Schulster D., Jeffcoate S. L. // *Pharmaceutica.* — 1994. — Vol. 6. — P. 60–67.
3. Hansen B. L., Andersen A. H. // *Growth Horm. IGF Res.* — 2000. — Vol. 10. — P. 160.
4. Muller J., Skakkebaek N. E., Jacobsen B. B. et al. // *Horm. Res.* — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 3. — P. 109–112.
5. Norditropin Simplex. Product Monograph. — Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, 1999.
6. Smith S. L., Hindmarsh P. C., Brook C. G. D. // *Arch. Dis. Childh.* — 1993. — Vol. 68. — P. 91–93.
7. Stanhope R., Buchanan C., Butler G. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 14, N 6. — P. 735–740.

Поступила 10.01.03

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.1-007-036.1

Л. К. Дзеранова, И. С. Яровая, Н. И. Сергеева, Д. А. Деркач, Е. И. Марова

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

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

Нарушения половой дифференцировки — очень частая причина первичной аменореи. Проявления их могут быть различными, фенотип больных чрезвычайно разнообразен. Достаточно часто нарушение половой дифференцировки проявляется (аномалии развития половых органов, соматические пороки развития) уже при рождении. Однако существуют варианты этого заболевания, когда пол ребенка не вызывает сомнений ("чистая" агенезия гонад, синдром тестикулярной феминизации, полная форма) и дополнительные обследования не проводятся. Этим людям присваивают женский пол, ребенок нормально растет и развивается, и только к началу пубертата появляются первые жалобы.

Несмотря на различные варианты заболевания, жалобы больных сводятся к аменорее (первичной), бесплодию, часто к задержке полового развития, отсутствию полового оволосения.

Для адекватного ведения больного, минимального воздействия на качество его жизни, а также для дальнейшего прогноза важно правильно определить вариант нарушения половой дифференцировки

Часто встречающейся формой нарушения половой дифференцировки является синдром тестикулярной феминизации. По частоте причин первичной аменореи он находится на третьем

месте после дисгенезии гонад и синдрома Рокитанского—Кюстера—Майера. Его распространенность составляет 1:20 000.

Приводим наблюдения.

Больная Х., 49 лет, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на отсутствие менструаций с момента пубертата, судороги в мышцах ног, рук; отечность голеней; боли в костях; общую слабость; головные боли, тупые, продолжительные, локализованные в лобно-теменной области; приступы резкого колебания АД, сопровождающиеся головной болью, сильным ознобом, переболями в области сердца.

Из анамнеза жизни: родилась от 3-й беременности, масса тела при рождении около 3 кг. Росла и развивалась нормально, в детстве была крупнее 2 своих старших сестер. Перенесенные заболевания: детские инфекции, частые ангины, ОРВИ. В 1987 г. была госпитализирована с жалобами на тошноту, одышку, потерю сознания, возникшие после травмы брюшной полости. Во время обследования было выявлено изменение печеночных проб, но лечение не проводилось. В 1989 г. в Центральном НИИ гастроэнтерологии был поставлен диагноз хронического гепатита, с 1995 г. — цирроза печени неясного генеза. С сентября 1999 г. отмечалось 7 рецидивов рожистого воспаления левой голени. Наследственность: у 2 сестер — инфантильная матка; у

старшей сестры — врожденный порок сердца, умерла в молодом возрасте.

История заболевания: с 15 лет больная обращалась к врачам по поводу отсутствия менструаций, полового оволосения. Обследования не проводили, лечение не назначали. В 18 лет — операция по поводу правосторонней "бедренной грыжи". В 1992 г. — операция по поводу левосторонней "бедренной грыжи". В 1993 г. при амбулаторном обследовании выявлено следующее: кариотип 46,XY, телец Барра не обнаружено; на компьютерной томограмме малого таза — отсутствие матки и придатков. Был поставлен диагноз: синдром Морриса. С 1993 г. к эндокринологам больная не обращалась.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост 167 см, масса тела 98 кг. Телосложение гиперстеническое. Подкожная жировая клетчатка распределена равномерно. Фенотип женский. Кожа бледная, чистая, параорбитальная гиперпигментация, множественные гематомы, единичные телеангиэктазии, пальмарная эритема. Видимые слизистые оболочки бледные. Отечность голеней. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, шумов нет. АД 140/90 мм рт. ст. Пульс (и ЧСС) 76 в минуту, ритмичный, слабого наполнения. Органы пищеварения: язык густо обложен белым налетом. Живот увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, значительно болезнен при пальпации в верхних отделах. В печени пальпируется увеличенная правая доля. Селезенка резко увеличена в размерах (23 × 7 см), плотная, болезненная при пальпации. Система мочеиспускания: дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, подвижна.

Гинекологический статус: молочные железы мягкие, безболезненные, хорошо развиты. Выделений из сосков нет. Половое оволосение отсутствует, оволосение на руках и ногах очень слабое. Клитор женский. P. V. — влагалище слепо оканчивается. Матка в малом тазу отсутствует.

Гормональный анализ крови: ТТГ 2,3 мЕд/л (норма 0,25—3,5 мЕд/л), ЛГ 11,9 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), ФСГ 3,3 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), тестостерон 15,3 нмоль/л (норма 0,8—2,7 нмоль/л для женщин и 13,0—33,0 нмоль/л для мужчин).

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 76 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево.

УЗИ грыжевого мешка слева: в нижней трети левого пахового канала в грыжевом мешке определяется тестикул размером 3,0 × 2,9 × 1,6 см, неоднородной структуры, средней эхогенности с гиперэхогенным включением.

Денситометрия: проксимальный отдел бедренной кости — патологии не выявлено. Поясничный отдел позвоночника — выраженная остеопения, начальный остеопороз в области L₁—L₄.

Клинический диагноз: синдром тестикулярной феминизации, полная форма; начальный остеопороз поясничного отдела позвоночника; цирроз печени вирусной этиологии умеренной активности; портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода; спленомегалия с явлениями гиперспленизма; печеночная недостаточность.

Больной показано оперативное удаление тестикула с последующей заместительной терапией эстрогенами. Однако, принимая во внимание сопутствующие заболевания, от операции решено воздержаться.

В зависимости от выраженности маскулинизирующего эффекта различают полную и неполную формы тестикулярной феминизации. Полная форма характеризуется выраженной феминизацией фенотипа в пубертате, женским строением наружных гениталий, отсутствием полового оволосения. Неполная форма характеризуется недостаточным развитием молочных желез в пубертатном периоде, интерсексуальным телосложением, половым оволосением от женского до мужского типа. Может присутствовать незначительная маскулинизация наружных гениталий. Гонады представлены анатомически правильно сформированными тестикулами, которые могут располагаться как интра-, так и экстраабдоминально (в больших половых губах, по ходу паховых и бедренных каналов). Внутренние гениталии представлены коротким слепо заканчивающимся влагалищем; матка, яичники и маточные трубы отсутствуют [9].

В патогенезе полной формы тестикулярной феминизации важное место занимают нечувствительность тканей к андрогенам и высокая чувствительность к эстрогенам [1]; несмотря на отсутствие яичников, уровень ЛГ находится в пределах нормы. Это также подтверждается тем, что при удалении яичек пациенты начинают ощущать признаки эстрогенной недостаточности вплоть до приливов жара, недержания мочи и т. д. [2].

Молекулярно-генетические исследования выявили мутацию в гене рецептора андрогенов, локализованном в области Xq21,

относящейся к гомологичным последовательностям хромосома человека X и Y. Считается, что заболевание передается как сцепленный с хромосомой X рецессивный признак [8].

У данной больной мы наблюдаем развитие остеопороза в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий в L₁₁ — 3,2). Этот факт достаточно необычен, если принять во внимание ее возраст, повышенную массу тела, нормальный уровень ФСГ и ЛГ. Ее сопутствующие заболевания не должны вызывать развитие остеопороза. Возможно, его возникновение связано с отсутствием анаболического действия андрогенов на костную ткань [6].

Более частым вариантом нарушения половой дифференцировки является дисгенезия гонад. По данным Е. В. Уваровой, ее распространенность составляет 1:2500, по более ранним данным (1989 г. — 1:100 000). Этот разброс можно объяснить совершенствованием методов диагностики, а также тем, что Е. В. Уварова включает в это число и больных с синдромом Шерешевского—Тернера.

Больная Ф., 21 год, обратилась в ЭНЦ РАМН с жалобами на отсутствие менструаций; недоразвитость молочных желез; появление волос над верхней губой; избыточный рост волос на ногах и руках; головные боли в области затылка, возникающие при повышении АД (до 150—160/90 мм рт. ст., иногда до 190/100 мм рт. ст.); постоянные тупые боли в области II—IV поясничных позвонков, усиливающиеся при подъеме тяжестей.

Из анамнеза жизни: родилась от 1-й беременности, выкидышей в анамнезе у матери не было. Росла и развивалась нормально. Перенесенные заболевания: гнойный плеврит (в 9 лет), частые ангины, хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит, опущение левой почки. Семейный анамнез неотягощен.

История заболевания: с 14 лет (1992 г.) больная обращалась к врачам по поводу отсутствия менструаций, отсутствия роста молочных желез. До 18 лет терапии не получала. С 18 лет принимала пероральные гормональные препараты: тризистон (6 мес), микрофоллин (3 мес, по 1 таблетке 21 день с перерывом 7 дней), ригевидон (2 мес; по 1/2 таблетки 21 день с перерывом 7 дней), эгестерон + витамин Е (4 мес по 1 таблетке с 16-го по 25-й день цикла). Прекратила прием препаратов в июне 2000 г. На фоне применения препаратов возникали менструальноподобные кровотечения, которые прекращались после отмены препаратов. С 1998 г. на фоне гормональной терапии начался рост волос в подмышечных впадинах, несколько увеличился размер молочных желез.

По месту жительства был проведен гормональный анализ крови (на фоне приема эстрогенов): ФСГ 12,2 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), ЛГ 6,7 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), пролактин 234,8 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л).

УЗИ органов малого таза (февраль 1999 г.) по месту жительства: по мнению врача, определяются матка размером 2,3 × 3,5 × 1,8 см и яичники (?) — правый яичник размером 2,4 × 1,2 × 2,3 см, без особенностей, левый яичник размером 2,4 × 1,4 × 2,4 см, без особенностей. Заключение: генитальный инфантилизм.

Объективно: состояние удовлетворительно; сознание ясное; рост 179 см, масса тела 58 кг; телосложение астеническое, подкожная жировая клетчатка развита слабо, распределена равномерно; фенотип женский; кожа чистая, обычной окраски, акне нет; видимые слизистые оболочки розовые; отеков, пастозности нет; лимфатические узлы не увеличены; костно-мышечная система без видимых деформаций. Органы дыхания: перкуторно звук ясный, границы легких в пределах возрастной нормы; дыхание везикулярное, хрипов нет.

Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Аускультативно: тоны ясные, ритмичные, шумов нет. АД 120/80 мм рт. ст., пульс 70 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Органы пищеварения: диспепсических явлений нет, аппетит нормальный, язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Система мочеиспускания: дизурических явлений нет, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, симптомов нарушения функции нет.

Гинекологический статус: молочные железы мягкие, безболезненные при пальпации, развиты слабо (0—1 степень). Выделений из сосков нет. Оволосение по женскому типу (III степень). Наружные половые органы развиты правильно. Клитор нормальных размеров. Virgo Per rectum: размеры матки соответствуют размерам начала пубертата, придатки не определяются.

Данные дополнительных исследований: клинический анализ крови без особенностей, общий анализ мочи без особенностей.

Гормоны крови (без приема гормональных препаратов): ЛГ 44,9 Ед/л (норма 3,0—12,0 Ед/л), ФСГ 48,0 Ед/л (норма 1,6—6,6 Ед/л), пролактин 221 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), тестостерон 1,8 нмоль/л (норма 0,8—2,7 нмоль/л).

Генетический анализ: кариотип 46,XY.

УЗИ органов малого таза: матка в anteversio, размером 4,0 × 2,8 × 2,0 см, длина шейки 1,8 см. Плотность не расширена, отражение от срединных структур слабое. Гонады не визуализируются. Патологических объемных образований в полости матки не выявлено. Заключение: матка соответствует возрасту 10—11 лет.

Рентгенография черепа: структура костей не изменена. Форма и размеры турецкого седла обычные. Позади спинки седла — обызвествление твердой мозговой оболочки. Пазуха основной кости гиперпневматизирована.

Клинический диагноз: "чистая" агенезия гонад; синдром Свайера.

Под общим наркозом больной была произведена лапароскопическая операция — двусторонняя гонадэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Результаты гистологического анализа удаленных стрекков: соединительнотканная тяжа с овариолоподобной стромой.

На 3-й день после операции больная была выписана с рекомендациями принимать эстроген-гестагенные препараты с 5-го по 25-й день цикла.

Для этого заболевания характерны отсутствие гонад (на их месте обнаруживаются соединительнотканная тяжа — стрекки), инфантильные матка и влагалище, отсутствие развития вторичных половых признаков и менструаций, первичное бесплодие, кариотип 46,XY, реже — 46,XX, мозаичные варианты. В последнее время большое значение в патогенезе заболевания придается гену SRY (sex determining region — определяющий пол участок). Он ответствен за развитие яичек и, следовательно, за маскулинизацию фенотипа. Однако его мутации определяются не во всех случаях, и генетическое исследование может использоваться только для более детального анализа этиологии заболевания [1, 10].

В данном случае нетипично наличие гирсутизма, однако это можно объяснить применением пероральных контрацептивов, содержащих левоноргестрел, прогестаген с выраженными андрогенными свойствами [7].

Нами представлены 2 случая, при которых существенно различается клиническая картина. У больной Х. — выраженный женский фенотип, отсутствие полового оволосения и оволосения на руках и ногах, у больной Ф. — евнухоидное телосложение, достаточно развитое половое оволосение, избыточный рост волос на руках и ногах. Однако жалоба у них общая — отсутствие менструаций. Причины, вызвавшие ее, различны. Поэтому, хотя общие принципы лечения сходны, прогноз также различен.

Лечение сводится к удалению гонад или стрекков в случае дисгенезии гонад и назначению заместительной гормональной терапии.

В случае дисгенезии гонад отсутствие заместительной гормональной терапии независимо от наличия стрекков может повлечь за собой задержку полового развития, что затруднит социальную адаптацию больной. Длительное отсутствие заместительной гормональной терапии также может вызвать потерю костной массы и развитие остеопороза [6].

Лечение дисгенезии гонад проводят эстроген-гестагенными препаратами. Это способствует более быстрому половому развитию [4]. "Натуральные" эстрогены в данном случае более эффективны, чем "синтетические". Более того, увеличение длительности приема "синтетических" эстрогенов, особенно в составе комбинированных оральных контрацептивов, перед назначением "натуральных" ведет к замедлению процесса достижения желаемых результатов. Длительность терапии — по крайней мере на весь репродуктивный период. Адекватность индивидуального подбора терапии следует оценить через 3 и 6 мес.

Контрольное обследование в процессе длительного гормонального лечения целесообразно проводить 1 раз в год. Минимальный комплекс обследования должен включать в себя осмотр гинеколога, УЗИ малого таза, молочных желез, определение в крови уровня ЛГ и ФСГ, также следует не упускать из виду динамику костного возраста (при его отставании от календарного).

У больных с тестикулярной феминизацией при наличии тестисов целесообразно проведение заместительной гормональной терапии. Однако терапия по удалению гонад необходима, так как существует реальная опасность их озлокачествления, которая с возрастом увеличивается с 6 до 10% [5]. Считается, что интраабдоминально расположенные тестисы более склонны к малигнизации. В связи с этим с 1967 по 1987 г. проводили их вентрофиксацию. Однако катамнестические наблюдения показали неэффективность этого метода — из 16 таких операций в 11 случаях пациентам потом проводили гонадэктомию в связи с неудобствами при ходьбе, выраженным болевым синдромом [5]. После операции больным необходима заместительная гормональная терапия, так как после удаления тестисов у них развиваются симптомы посткастрационного синдрома [2].

При обследовании по поводу первичной аменореи генетический анализ должен стать рутинным методом, поскольку частота генетических нарушений у таких больных достигает 40%. Исследование же полового хроматина не всегда достаточно информативно, так как оно не способно дифференцировать различные варианты мозаицизма [3]. Кроме того, при обращении больной с первичной аменореей необходимо провести УЗИ органов малого таза. Больные с тестикулярной феминизацией часто обращаются к хирургам по поводу "паховых" или "бедренных" грыж. По данным ЭНЦ РАМН, операции грыжесечения в молодом возрасте были выполнены 16 больным, однако диагноз был поставлен только в 4 случаях [5]. Не явилась исключением и представленная здесь больная. Необходимо обращать внимание медицинских работников на появление вегетативных проявлений посткастрационного синдрома у больных после грыжесечения".

Прогноз у пациентов с дисгенезией гонад более благоприятен, так как при достижении адекватного полового развития возможно возникновение беременности путем экстракорпорального оплодотворения с помощью донорской яйцеклетки, а у больных с тестикулярной феминизацией такой возможности нет.

Таким образом, ранняя диагностика нарушений половой дифференцировки способствует более полноценной социальной адаптации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 552, 564.
2. Голубева И. В. Гермафродитизм. — М., 1980. — С. 89—90.
3. Йен С. С. К., Джаффе Р. Б. Репродуктивная эндокринология. — М., 1998. — Т. 1. — С. 387.
4. Кулаков В. И., Уварова Е. В. Гормональная реабилитация женщин при выпадении функции яичников: Пособие для врачей. — М., 2000.
5. Пищулин А. А., Яровая И. С., Тюльпаков А. Н., Манченко О. В. // Пробл. репродукции. — 1999. — № 5.
6. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 2000. — С. 51, 58.
7. Серов В. Н., Пауков С. В. Оральная гормональная контрацепция. — М., 1998. — С. 60.
8. Lumbrozo S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 43. — P. 1984—1988.
9. Morris G. M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1953. — Vol. 65. — P. 1192—1211.
10. Turek M. // Book of Abstracts Presented at the 8th World Congress of Gynecological Endocrinology, December 6—9, 2000, Florence, Italy. — OP 22.

Поступила 05.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.6-055.5/7-055.1-036.1

В. Г. Поляков, Д. Е. Шилин, А. И. Павловская, Р. В. Шишков

СЕМЕЙНЫЙ НЕМЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СИБСОВ-МАЛЬЧИКОВ

НИИ детской онкологии и гематологии Онкологического научного центра РАМН, Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ

Современное понимание происхождения рака щитовидной железы (ЩЖ) тесно связано с представлениями о роли случайных соматических мутаций в клетках тиреоидного эпителия. По этой причине большинство случаев рака ЩЖ — независимо от гистологического варианта — носит спорадический характер. Тем не менее в отдельных семьях может выявляться от 2 до 8 родственников, страдающих тиреоидной карциномой [7, 9, 10, 12, 16]. Сводка данных литературы о наследственных формах опухолевых заболеваний ЩЖ представлена в табл. 1. В таких наследуемых случаях говорят о семейных вариантах, которые составляют до 1/3 случаев при медуллярном раке и 2,5–6,3% при немедуллярном (папиллярном и фолликулярном типах опухоли) [1, 12, 16]. По некоторым данным, случаи семейного немедуллярного рака (СНМР) ЩЖ отличаются от спорадических более агрессивным течением, особенно выраженной склонностью к мультифокальному росту, экстраиреоидной инвазии и локальному рецидивированию [6, 10, 15, 18].

Нам известны только 2 публикации о случаях СНМР ЩЖ в детском возрасте [1, 13], в которых описано наследование папиллярного рака у сестер. Сообщаем о собственном наблюдении СНМР (фолликулярного и папиллярного) у родных братьев с манифестацией онкологического заболевания до начала полового созревания.

Оба ребенка родились в сельской местности, в регионе легкой йоддефицитной эндемии [2], в семье молодых родителей, где никто из родственников не имел сведений о патологии ЩЖ. Основные сведения клинического и радиационного анамнеза представлены в табл. 2. В обоих случаях преморбидный анамнез, возможно, был отягощен потенциальным внутренним β -облучением ЩЖ в раннем детском возрасте (до 5 лет) в связи с проживанием в населенном пункте, пострадавшем от выпадения радиоактивных осадков в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Мандровский сельсовет Валуйского района Белгородской области). Согласно официальным сведениям, плотность загрязнения этой местности йодом-131 составила 1,1 (0–3,72) Ки/км² [4], а цезием-137 — 1,42 Ки/км².

Первым под наше наблюдение попал старший из братьев — Т. А., 13 лет. За 1,5 года до этого прооперирован в областном центре по поводу рака ЩЖ в объеме "энуклеации опухолевых узлов", после операции проведено внешнее облучение шеи

(СОД 24 Гр), левотироксин не получал. При первичном обращении в НИИ детской онкологии и гематологии в остаточной ткани установлен рецидив рака с участками мультицентрического роста в обеих долях. При УЗИ тиреоидный объем увеличен до 18,7 мл (норма < 12,2 мл), в правой доле — множество резко гипоехогенных однородных фокусов диаметром 4–9,5 мм, округлой или овальной формы, с четкими контурами, по периферии наиболее крупного узла (в нижнем полюсе) имеется "хало"; в среднем сегменте левой доли — аналогичное образование; в окружающей ткани обеих долей (больше слева) — гиперэхогенные прослойки соединительной ткани; регионарные лимфатические узлы не изменены. При сканировании ЩЖ с ^{99m}Tc в верхнем полюсе справа выявлены "холодные очаги" размерами 8 × 7 и 10 × 7 мм на фоне диффузно-неравномерного накопления РФП. При рентгенографии и томографии органов грудной клетки метастазов не выявлено. При фиброскопии верхних дыхательных путей данных, свидетельствующих об опухолевой инвазии, не получено. Лабораторно (РИА) установлено повышение концентрации ТТГ сыворотки до 16 мЕд/л (норма до 4,2 мЕд/л) при нормальных уровнях oT_4 , oT_3 и тироглобулина. При повторной операции выполнена субтотальная тиреоидэктомия с сохранением неизмененного верхнего полюса левой доли (из-за невозможности выделения из спаек после предыдущего хирургического вмешательства); измененных лимфатических узлов в латеральном треугольнике шеи не обнаружено. После операции отмечалась транзиторная гипокальциемия (до 1,7 ммоль/л), спонтанно разрешившаяся после 10-дневного приема глюконата кальция. Введением ¹³¹I выполнена радиоабляция. Получает супрессивную терапию тироксином под лабораторным контролем ТТГ и тироглобулина. Многолетнее амбулаторное наблюдение свидетельствует о безрецидивном течении процесса после 2-й операции. При пересмотре гистологических препаратов: в ЩЖ опухолевый узел в толстой фиброзной капсуле по всему периметру, состоящий из фолликулярных структур разного размера, образованных высоким цилиндрическим эпителием с широкой "пустой" цитоплазмой опухолевых клеток. С учетом анамнеза опухоль следует классифицировать как рецидив папиллярного рака (фолликулярный вариант). На остальном протяжении отмечается картина диффузной и нодулярной гиперплазии эпителия с признаками ядерного плеомор-

Таблица 1

Наследственные варианты опухолей (рака и аденом) ЩЖ ([16] в модификации)

Синдром	Дополнительные проявления	Мутации
Медуллярный рак:		
семейный медуллярный рак	Нет	RET/10q10, 11, 13–15
МЭН-2А (Sipple)	Феохромоцитома, гиперпаратиреоз, лишаевидный амилоидоз кожи	RET/10q10, 11
МЭН-2В	Феохромоцитома, ганглионейроматоз, дизрафия	RET/10q16 (15)
Папиллярный рак:		
семейный полипоз кишечника	Аденоматозный полипоз толстой кишки	APC/5q21
Гарднера (Gardner)	Полипы тонкой и толстой кишки; остеомы, фибромы, липомы	APC/5q, другие?
Туркота (Turcot)	Полипы толстой кишки; опухоли головного мозга	APC/5q, другие?
семейный немедуллярный рак	Нет	19p13 2
	Папиллярный рак почки	1q21
Фолликулярный рак:		
Каудена (Cowden)	Множественные гамартомы; опухоли молочной железы	PTEN/10122–23
комплекс Карни (Carney)	Пигментация кожи; миксомы, шванномы; узелковая дисплазия коры надпочечников; аденома гипофиза; опухоли яичка	2q16, 17q23, другие?
МЭН-1 (Wermer)	Паратаденома, аденома гипофиза; опухоль поджелудочной железы	MENIN/11q13
Пьюцца—Джегерса (Peutz-Jeghers)	Пигментация кожи; опухоли кишечника	?

Примечание. МЭН — множественная эндокринная неоплазия.

Таблица 2

Сведения анамнеза жизни и болезни пациентов-сисбсов с СНМР ЩЖ

Сведения о пациентах	Т. С. (младший)	Т. А. (старший)
Дата рождения	26.09.83	03.06.81
Возраст и даты основных событий:		
на момент аварии на ЧАЭС	2 года 7 мес (26.04.86)	4 года 9 мес (26.04.86)
на момент 1-й операции	5 лет 9 мес (15.06.89)	11 лет 7 мес (12.01.93)
на момент 2-й операции	14 лет 4 мес (20.02.98)	13 лет 4 мес (20.10.94)
Латентный период	3 года 2 мес	6 лет 8 мес
Поглощенная доза облучения ЩЖ (реконструкция), сГр (рад) [3]	8,86	5,91
Срок между операциями	8 лет 7 мес	1 год 11 мес
Стадия pTNM	pT2bN0M0	pT2bN0M0
Гистологическое заключение	Фолликулярный рак	Папиллярный рак

физма, что, вероятнее всего, является результатом лучевой терапии.

В связи с онкологическим заболеванием у старшего брата нами был вызван для обследования младший — Т. С., тем более что ему в 5-летнем возрасте (за 4 года до заболевания старшего брата и за 8 лет до нашего осмотра) в Харьковском НИИ эндокринологии проведена субтотальная резекция ЩЖ по поводу смешанного эутиреоидного зоба (?) III степени (по О. В. Николаеву). В течение года нерегулярно получал тиреоидин 25 мг, затем 6 лет не наблюдался и не лечился. Гормональная терапия (тироксин 50 мкг) возобновлена в 12 лет по инициативе матери. В рамках европейского проекта "Тиромобиль-97" [2] обследован нами в возрасте 13 лет. При УЗИ ЩЖ на фоне двудольного (!) строения ЩЖ, нормального тиреоидного объема и эхо-структуры остаточной ткани в верхнем полюсе правой доли в области пальпируемого узла обнаружено овоидной формы образование размером 18 × 15 × 19 мм, имеющее однородное изоэхогенное содержимое и ровные контуры, по периферии — четкий гипоэхогенный венчик ("хало"); регионарные лимфатические узлы не изменены. На сканограмме ЩЖ в области узла накопление РФП снижено. При обследовании грудной клетки патологии не выявлено. Лабораторно через 1 мес после произвольной отмены тироксина: уровень ТТГ повышен до 770,5 мЕд/л, общего Т₄ снижен до 22,4 нмоль/л (норма 62—148 нмоль/л), антитела к тиреоглобулину 380 Ед (норма до 10 Ед), а уровни тиреоглобулина (16,8 мкг/л), кальцитонина (26,1 нг/л) и общего Т₃ (2,4 нмоль/л) в пределах нормы. По цитологическому результату тонкоигольной биопсии узла исключить злокачественную патологию не представлялось возможным. В ходе повторной операции выполнена экстирпация ЩЖ; в зонах регионарного метастазирования лимфатические узлы не изменены. Осложнений не было. Через 1 мес выполнена радиоабляция [3]. Гистологически опухолевый узел ЩЖ имеет "монотонное" мелкофолликулярное строение с толстой фиброзной капсулой по всему периметру, явлениями ангиоматоза вдоль капсулы. Внутренняя граница опухоли и капсулы неровная, имеются признаки транскapsулярной и сосудистой инвазии, что свидетельствует о фолликулярном раке, инвазивном варианте. На остальном протяжении обращают на себя внимание признаки ядерного плеоморфизма фолликулярного эпителия.

В представленном наблюдении описан семейный случай рака ЩЖ из А-клеток у родных братьев, развившийся в допубертатном периоде на фоне йодной недостаточности через 3—6 лет после воздействия малых доз радиации (поглощенная доза внутреннего облучения ЩЖ, по данным реконструкции, 9 и 6 рад). Особенностью являются очевидная склонность к мультицентрическому росту и(или) внутриорганный диссеминации процесса, а также гистологическая принадлежность карциномы к разным, но патоморфологически весьма близким вариантам высокодифференцированной опухоли из фолликулярного эпителия. Такое наследование при СНМР ЩЖ, как оказалось, не является редкостью. Так, по данным завершеного в 2000 г. крупнейшего 40-летнего исследования норвежских онкологов на популяции взрослых родственников пациентов с тиреоидной карциномой [9], среди 18 пробандов с папиллярным раком из различных семей только у 11 сисбсы имели идентичный тип опухоли, а остальные 7 (39%) заболели иными вариантами немедулярного рака (3 — фолликулярным, 4 — другими, более редкими).

Ткань ЩЖ обладает высокой чувствительностью к ионизирующей радиации, особенно в детском возрасте [5, 8, 17]. Единичные публикации последних лет позволили предположить наличие в отдельных семьях наследственной предрасположенности ЩЖ к радиоиндуцированному канцерогенезу [14, 17], в том числе вследствие воздействия малых доз облучения в результате чернойбыльской аварии [13]. Наше наблюдение может служить аргументом в пользу этой гипотезы. Имеются основания полагать, что гиперчувствительность ЩЖ к канцерогенному эффекту ионизирующей радиации опосредована патологией процессов репарации ДНК, не связанной с апоптозом и протективной активностью p53-протеина [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Втюрин Б. М., Абросимов А. Ю., Ильин А. А., Румянцев П. О. // Рос. онкол. журн. — 1998. — № 4. — С. 56—57.
2. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Петрова Л. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Т. 45, № 1. — С. 29—34.
3. Оценка поглощенной дозы излучения радиоизотопов йода в щитовидной железе у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС: Метод. указания / Арефьева З. С., Бадьин В. И., Гаврилин Ю. И. и др. — М., 1987.
4. Радиация и риск (Бюллетень Российского государственного медико-дозиметрического регистра). — 1993. — Вып. 3. — Прил. 1. — С. 70.
5. Шнейдер А. Б., Рон Э. // Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 288—312.
6. Alsanea O., Siperstein A., Duh Q.-Y. et al. // Abstracts of 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association (September 29 — October 3 1999, Florida, USA). — 1999. — P. 20.
7. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson F. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 345—348.
8. De Vathaire F., Hardiman C., Shamsaldin A. et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 2713—2719.
9. Frich L., Glatre E., Aksten L. A. // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2001. — Vol. 10, N 2. — P. 113—117.
10. Grossman R., Tu S., Duh Q. et al. // Arch. Surg. — 1995. — Vol. 130. — P. 892—899.
11. Leprat F., Alapetite C., Rosselli P. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Vol. 40, N 5. — P. 1019—1026.
12. Loh K. C. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 107—113.
13. Nikiforov Y. E., Fagin J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2016—2017.
14. Perkel V. S., Gail M. H., Lubin J. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 66. — P. 1316—1322.
15. Phade V., Lawrence W., Max M. // Arch. Surg. — 1981. — Vol. 116. — P. 836—837.
16. Schlumberger M. // Thyroid Int. — 2000. — N 4. — P. 3—13.
17. Schneider A. B., Shore-Freedman E., Weinstein R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 107—112.
18. Takami H., Ozaki O., Ito K. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131. — P. 676.

Поступила 03.04.01

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.6-073.756.8-073.916

К. Заплатников, К. Менцель, М. Диль, Н. Деберт, Н. Хамшо, Ф. Грюнвальд

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{18}F -ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В РАКУРСЕ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ¹

Кафедра радиоизотопной медицины университетской клиники им. И.-В. Гете, Франкфурт-на-Майне, ФРГ

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ-ПЭТ) — один из видов радионуклидных методов исследования, позволяющий определить повышенный обмен глюкозы в неопластических клетках — в последнее время занял прочное место среди других способов диагностики злокачественных заболеваний [5, 11]. Данное исследование позволяет не только количественно измерять уровень опухолевого метаболизма, но и (подобно компьютерной томографии) визуализировать очаг опухоли в трехмерном изображении. К одной из областей, где применяется ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, относятся неопластические заболевания щитовидной железы (ЩЖ), в частности их дифференцированные злокачественные опухоли [21].

Применение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ особенно важно при опухолях, которые не накапливают или слабо накапливают радиоактивный ^{131}I , а также у больных с повышенным уровнем тиреоглобулина (ТГ), который пока остается единственным опухолевым маркером при дифференцированном раке ЩЖ (ДРЩЖ) [30].

ПЭТ дает незаменимую клиническую информацию о наличии очагов злокачественной опухоли во всем теле. Выяснив так называемую метаболическую стадию опухолевого процесса, можно оптимизировать дальнейшие диагностические обследования и схемы лечения больных. Главным показанием к применению ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в настоящее время считаются те состояния, при которых наряду с повышенным уровнем ТГ в крови опухолевые клетки теряют способность захватывать ^{131}I . Благодаря широкой доступности ^{18}F -ФДГ все больше европейских центров оснащаются ПЭТ-сканерами. ПЭТ визуализирует даже очень небольшие опухолевые очаги (меньше 1 см) [18]; ее всегда используют в сочетании с другими исследованиями (УЗИ мягких тканей шеи, измерение уровня ТГ в сыворотке до и после стимуляции, ^{131}I -сцинтиграфия всего тела — СВТ). ^{131}I -СВТ, как правило, хуже идентифицирует рецидивы слабодифференцированных опухолей по сравнению с ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, но позволяет контролировать показания к назначению ^{131}I [31].

Эпидемиология, гистологическая и клиническая классификация ДРЩЖ

ДРЩЖ принадлежит к большой группе органоспецифических злокачественных опухолей эндокринных желез и в общей массе неоплазий является относительно редким заболеванием. В странах Европейского Союза регистрируется около 10 тыс. новых случаев ДРЩЖ в год; в ФРГ в год заболевает около 3 человек на 100 000 населения. Смертность от ДРЩЖ оценивается в 3400 случаев в год; частота новых случаев — 2–4 на 100 000 в год [1]. У женщин ДРЩЖ встречается в 2–4 раза чаще, чем у мужчин, хотя в целом среди всех узловых образований относительная доля рака выше у мужчин, подростков и детей [25]. По гистологическим признакам его подразделяют на папиллярный (60–80% случаев) и фолликулярный (20–40%). В качестве этиологических факторов ДРЩЖ обсуждаются уровень йодного обеспечения и предшествующие заболевания ЩЖ; единственно доказанным фактором риска служит воздействие ионизирующего излучения [28]. В литературе описана и семейно-ге-

нетическая (аутосомно-доминантная, гетерогенная) форма папиллярного рака, хотя специфический ген пока не изолирован [23]. Для правильной стратегии лечебных и диспансерных мероприятий при ДРЩЖ важнее всего знать его гистологическую структуру. К фолликулярным ракам относят также онкоцитарные опухоли (их называют также оксифильным подтипом, или гюртлеклеточными опухолями). Они, как правило, не накапливают или слабо накапливают ^{131}I , но могут синтезировать ТГ. Важная характеристика фолликулярного рака — инвазивность. Различают минимально инвазивные (инкапсулированные) и грубоинвазивные формы. Основным путем метастазирования фолликулярных опухолей — гематогенный с поражением легких и скелета. Прогностические критерии (выживание в течение 10 лет) при фолликулярной неонкоцитарной форме составляют 60–70%, а при оксифильной гистопатологии — 50–60% [6, 25]. Папиллярные раки по гистологическим принципам также разделяют на инкапсулированные (оккультные карциномы размером не больше 1,5 см), склерозированные и оксифильные. К особым формам относят фолликулярные варианты папиллярного рака. Все подтипы папиллярного рака предрасположены как к инвазивному, так и к внутрикапсульному росту. Основным путем метастазирования неинвазивных папиллярных раков — лимфогенный, инвазивных — гематогенный (с поражением легких). Выживание в течение 10 лет при папиллярных раках составляет 85–90%, при оксифильных его формах этот показатель ниже [6, 25]. Существуют также смешанные формы опухоли (папиллярно-фолликулярные). Степень дифференцированности ДРЩЖ обозначают следующим образом: G1 (хорошая), G2 (средняя), G3 (плохая).

Пациентов с ДРЩЖ разделяют в соответствии с классификацией TNM и Международного противоракового союза — UJCC (табл. 1, 2) [34]. В последнее время все чаще применяют

Таблица 1

Классификация TNM

- T — первичная опухоль
- T1 — опухоль единичная и размером до 1 см, локализованная в железе без выхода за пределы капсулы ЩЖ
- T2 — опухоль единичная размером 1–4 см, ограниченная только капсулой железы
- T3 — опухоль размером более 4 см, локализованная только в железе
- T4 — опухоль распространяется за пределы капсулы ЩЖ
 - a — однофокусная опухоль
 - b — многофокусная опухоль
- N — регионарные лимфатические узлы
 - N0 — метастазы в регионарные узлы не определяются
 - N1a — метастазы в регионарные узлы на стороне локализации опухоли
 - N1b — метастазы в регионарные лимфатические узлы с обеих сторон или только с противоположной стороны или в область средостения
- M — отдаленные метастазы
 - M0 — отдаленные метастазы не определяются
 - M1 — имеются отдаленные метастазы

¹ Авторы благодарят канд. мед. наук В. В. Фадеева за оказанную помощь в подготовке этой работы.

Таблица 2

Вспомогательная клиническая классификация по группам риска (для так называемого рискориентированного диспансерного наблюдения)

Больные с низким риском: T0-3; N0-1a; M0
 Больные с повышенным риском: все T4; все N1b; все M1

также классификацию по стадиям клинического риска (прогностическая классификация), базирующуюся на классификации TNM и возрасте пациентов (табл. 3).

Терапия и диспансерное наблюдение больных с ДРЩЖ

Первичное лечение ДРЩЖ всегда хирургическое. Начиная со стадии, превышающей pT1N0, больных подвергают тотальной тиреоидэктомии и центральной лимфаденэктомии; при поражении латерального компартмента необходима также латеральная (системная) лимфаденэктомия. При папиллярном раке в стадии pT1aN0M0 у пациентов моложе 40 лет ограничиваются удалением пораженной доли ЩЖ. Перед назначением радиоiodтерапии (РИТ) или непосредственно перед ней необходимо определить уровень йода в моче, что позволит исключить степень нежелательной контаминации йодом, возникающей, например, при применении определенных противоритмических препаратов, антисептических вагинальных средств и т. д. Через 4–6 нед после операции всех больных перед РИТ подвергают 24-часовому тесту с радиоактивным йодом, который позволяет количественно определить накопление ¹³¹I и его эффективный период полураспада в организме. При максимальном захвате ¹³¹I более 20% необходимо рассмотреть целесообразность повторного оперативного вмешательства. Если после подготовительных мероприятий исключены все неблагоприятные факторы, больные поступают в отделение радиоизотопной терапии, где получают 1-й сеанс терапии ¹³¹I на фоне максимальной стимуляции эндогенным ТТГ (1,85–3,7 Гбк).

Если после терапии контрольная ¹³¹I-СВТ обнаруживает остатки ткани ЩЖ, необходим 2-й сеанс РИТ (при небольших остатках активность 3,7–7,4 Гбк; при отдаленных хорошо и слабодифференцированных метастазах, не требующих оперативного лечения, — выше 10 Гбк) [19]. При первичных опухолях, слабо накапливающих йод, или их метастазах в последние годы в специализированных центрах применяют 13-цис-ретиноловую кислоту (препарат с коммерческим названием "Roaccutan"), что улучшает накопление йода [10]. Между сеансами РИТ больной обязательно получает заместительную-супрессивную терапию левотироксином. Если 2-й сеанс РИТ необходим, то его проводят через 3–6 мес после 1-го (разумеется, опять-таки на фоне максимальной стимуляции ТТГ). Существует несколько способов эндогенной стимуляции ЩЖ: если больной хорошо переносит гипотиреоидное состояние, то левотироксин отменяют за 4 нед до РИТ, при плохой переносимости, отменяя левотироксин, назначают на 2 нед лиотиронин (по 0,02 мг 3 раза в день). Этот препарат отменяют за 2 нед до РИТ. При неосложненных формах ДРЩЖ первичная терапия считается законченной, если на контрольной скintiграмме после 2-го сеанса РИТ на фоне максимальной стимуляции ТТГ (от 30 мЕд/л и выше) не определяется патологического накопления ¹³¹I, а уровень ТГ не превышает минимального для атиреоза (например, не более 0,2 нг/мл по данным Dupon-Test® Tg-S). Дополнительное лечение (например, чрескожное облучение опухоли, не выходящей за пределы ЩЖ), по современным представлениям, необязательно; его применение при стадиях pT4 pN0/1/X R0-1 исследуется в на-

Таблица 3

Прогностическая клиническая классификация с учетом возраста пациентов

Стадия заболевания	Возраст больных, годы	
	до 45	старше 45
I	Все T, все N, M0	T1
II	Все T, все N, M1	T2–3
III	—	T4 или N1
IV	—	M1

Таблица 4

Систематизированное рискориентированное диспансерное наблюдение

1. Больные с низким риском: T0-3; N0-1a; M0
2. Больные с повышенным риском: все T4; все N1b; все M1
 - A. Первый сеанс РИД проводят у больных обеих групп через 6–12 мес после 1-го сеанса РИТ
 - B. При нормальном 1-м сеансе РИД проводят 2-й в зависимости от других показателей диспансерного наблюдения через 2–3 года
 - C. При каждом сеансе РИД с последующей РИТ диспансерное наблюдение начинают с пункта А
 - D. При нормальном 2-м сеансе РИД и неосложненном течении болезни в дальнейшем проводят РИД по желанию больного

Примечание. РИД — радиоiodдиагностика.

стоящее время в одной проспективной работе в ФРГ (исследование MSDS). Химиотерапия как вспомогательное лечение ДРЩЖ не показана.

Под диспансерное наблюдение пациентов переводят, когда показания к дальнейшим терапевтическим мероприятиям (РИТ или повторное хирургическое лечение) отсутствуют. Это распространяется на все формы и подтипы ДРЩЖ. К терапии ДРЩЖ после полного радиоiodного разрушения ткани ЩЖ относится также пожизненное супрессивно-заместительное лечение левотироксином с достижением уровня ТТГ не выше 0,1 мЕд/л при содержании свободного Т₃ на верхней границе нормы. Контрольные определения уровней ТТГ, свободных Т₃, Т₄, ТГ (в условиях стимуляции), а также УЗИ мягких тканей шеи проводят в первые 5 лет через каждые 6 мес. При диспансерном наблюдении крайне важны контрольная ¹³¹I-СВТ (с активностью 740–1110 МБк) через 6–12 мес на фоне ТТГ-стимуляции (в неосложненных случаях — после 2-го сеанса РИТ), контроль уровня кальция и паратгормона для исключения гипопаратиреоза и определение уровня антител к ТГ, которые могут исказить результаты контрольной пробы на ТГ. В зависимости от результатов этих исследований определяют дальнейший алгоритм систематизированного рискориентированного диспансерного наблюдения (табл. 4).

При подозрении на рецидив/метастазирование на фоне негативного результата скintiграммы с ¹³¹I и повышенного уровня ТГ, помимо стандартного арсенала (пальпация шеи, УЗИ мягких тканей шеи, тонкоигольная биопсия — ТИБ, ¹³¹I-СВТ после отмены левотироксина), могут использоваться также компьютерная томография (йодсодержащее контрастное вещество использовать противопоказано) или магнитно-резонансная томография и неспецифические "опухолевые" скintiграммы всего тела с радиоактивным таллием-201, ⁹⁹Tc-MIBI или ⁹⁹Tc-тетрафосмином [8, 13, 17].

¹⁸F-ФДГ-ПЭТ и ¹³¹I-СВТ

ПЭТ-радионуклидное обследование базируется на образовании строго противоположных направлений потоков гамма-квантовых частиц с энергией 511 кэВ в результате аннигилирующего взаимодействия позитрона и электрона. Одновременная регистрация детекторами этих частиц в противоположных направлениях включает механизм срабатывания сигналов-совпадений, что после компьютерной обработки позволяет визуализировать объект исследования. Для ПЭТ-обследования применяют радиофармакологические препараты (РФП), меченные получаемыми в циклотроне позитронактивными изотопами. К ним относится наиболее часто применяющаяся ¹⁸F-ФДГ (период полураспада 110 мин). Проникновение ¹⁸F-ФДГ в клетку происходит по физиологическим механизмам обмена глюкозы. После фосфорилирования дальнейший метаболизм ФДГ прекращается, так как это вещество не подвергается следующему этапу метаболизма. Это приводит к внутриклеточному накоплению ФДГ (так называемая "метаболическая ловушка"). Скорость выведения фосфорилированной ФДГ очень низка, поэтому в опухолевых клетках с повышенной потребностью глюкозы она накапливается в большей степени, чем в здоровых, что и позволяет дифференцировать метаболически активные метастазы

или опухоли (их называют еще витальными опухолями) от здоровых тканей.

Обследование проводят на специализированных ПЭТ-системах, позволяющих выявлять очаг патологического накопления диаметром от 1 см, а при использовании полнокольцевой ПЭТ-системы — даже менее 1 см. Например, в нашей клинике обследование проводят на полнокольцевом томографе "PET-System Siemens Ecot Exact 47". Исследование всего тела проводится от основания черепа до проксимальной части бедер. Пациентов обследуют натощак. Перед дачей ^{18}F -ФДГ определяют уровень глюкозы крови; если его значение допустимо (в нашей клинике мы проводили обследование при среднем уровне гликемии 104,4 мг% и максимальном — 171 мг%), то после 20-минутной подготовки больного (полулежачее положение в отдельной полуметровой комнате) внутривенно вводят РФП в дозе 4 МБк ^{18}F -ФДГ/кг. ПЭТ-обследование начинают через 30—45 мин после инъекции РФП. Дополнительно (для снижения контрастирования мягких тканей) назначают фуросемид в дозе 0,3 мг/кг. Среднее значение активности РФП у наблюдаемых больных в нашей клинике составляло 330,7 МБк. Эффективная эквивалентная доза при обследовании рассчитывается по соотношению 0,02 мЗв/МБк и соответствует в среднем 6,6 мЗв [15]. После окончания съемки проводят обработку полученных данных. Все ПЭТ-обследования в нашей клинике проводили на фоне стимуляции ТТГ (минимум 13,5 мЕд/л). Помимо трехмерного изображения тела, ПЭТ позволяет количественно оценить патологический очаг с помощью стандартизированного уровня накопления (СУН), что используют для сравнительной диагностики или в контрольных измерениях. СУН определяют следующим образом: концентрацию РФП в опухолевой ткани (в МБк) делят на максимальную массу опухоли (в г), а также на активность РФП (в МБк) и массу больного (в г). СУН выше 2,5 считается патологическим.

Параллельно с ПЭТ через 4 или 8 дней обязательно проводят ^{131}I -СВТ как с диагностической активностью 740—1110 МБк во время диспансерного наблюдения, так и с терапевтической дозой после выписки из радионуклидного отделения. ^{131}I -СВТ — рутинная методика, осуществляемая при диспансерном наблюдении; ее проводят однократно через 1 год после последнего сеанса РИТ, а также непосредственно после терапии или при подозрении на рецидив заболевания. Обязательным условием для проведения ^{131}I -СВТ является стимуляция ТТГ, как эндогенная (после 4-недельной отмены левотироксина), так и экзогенная — после внутримышечных инъекций рекомбинантного ТТГ — рТТГ (по 0,9 мл в день в течение 2 дней подряд). В неясных случаях проводят также повторное сканирование отдельных участков в нескольких проекциях.

Важнейшие показания к применению ^{18}F -ФДГ-ПЭТ у больных с ДРЩЖ

В соответствии с рекомендациями всеобщей конференции врачей эндокринологов и радиологов (выработанными на принципах доказательной медицины) при обнаружении радиоiodнегативных очагов (метастазов) ДРЩЖ применение ПЭТ рассматривается как рутинное, а при радиоiodпозитивных рецидивах — как клинически целесообразное [26]. Применение ПЭТ для стадирования или же рестадирования ДРЩЖ у пациентов из группы риска с рецидивами/метастазами, не накапливающими ^{131}I при повышенном уровне ТГ, в случае "flip-flop"-феномена (несоответствие между накоплением ^{131}I и ^{18}F -ФДГ опухолевыми очагами) было детально обобщено U. Feine [5]. Выводы этого обзорного обследования позволили закрепить показания к применению ПЭТ и у пациентов повышенного риска в возрасте старше 40 лет с прогрессирующим или метастазирующим ДРЩЖ, а также при первичной низкой дифференциации опухоли (G2 и выше). К показаниям относят и упомянутый выше контроль вспомогательной терапии с 13-цис-ретиноловой кислотой с целью редифференциации опухоли, который проводится и постоянно модифицируется в ведущих центрах ФРГ по лечению ДРЩЖ. Этому методу уделяется большое внимание в публикациях исследовательских групп D. Simon и F. Grünwald [10, 19, 32]. Он повышает способность опухолевых тканей захватывать йод, что позволяет подвергать их обычным сеансам РИТ.

Первичная диагностика ДРЩЖ или "подозрительных" узлов в ЩЖ с помощью ^{18}F -ФДГ-ПЭТ

К стандартным диагностическим мероприятиям при подозрении на рак ЩЖ наряду с общим клиническим обследованием

относят пальпацию шеи и ЩЖ, УЗИ мягких тканей шеи, скинтиграфию ЩЖ с ^{99}Tc -пертехнетатом, а также ТИБ. Однозначная трактовка результатов ТИБ подозрительного узла (например, при фолликулярной или онкоцитарной неоплазии) не всегда возможна. Анализ данных большого числа работ, посвященных возможности применения таких исследований, как совмещенная скинтиграмма ^{201}Tl -хлорид/ ^{99}Tc -пертехнетат, ^{99}Tc -MIBI или ^{99}Tc -тетрафосмином, для оценки "злокачественности" первичного узла в ЩЖ, не позволяет сделать определенного вывода [3, 16, 18].

Использование с этой целью ^{18}F -ФДГ-ПЭТ описано в работе H. Joensuu [14] при обследовании группы из 14 больных. При этом у 3 из 8 больных с доброкачественными узлами отмечено положительное (патологическое) накопление РФП, в то время как у 3 больных, у которых впоследствии были диагностированы высокодифференцированные папиллярные раки ЩЖ, очаги в ЩЖ, точно соответствующие подозрительному узлу при УЗИ, обнаружено индифферентное распределение ^{18}F -ФДГ. В другом исследовании [2] описана группа из 19 пациентов с подозрительными узлами ЩЖ; проведенная в этой группе ^{18}F -ФДГ-ПЭТ показала, что 4 больных имели ФДГ-патологический очаг в ЩЖ. Они были направлены на операцию; в 3 случаях при этом гистологически был поставлен диагноз папиллярного рака, а в 1 — фолликулярной аденомы. В работе M. Sasaki [29] описана группа из 22 больных. У 2 из них, у которых была позже гистологически подтверждена папиллярная опухоль ЩЖ, количественная ПЭТ-диагностика показала соответствующие "опухольные" результаты (СУН 3,1 и 10,3). Подтвержденные гистологией доброкачественные фолликулярные аденомы у других больных показали также положительный контраст, но с нормальным значением СУН (до 2,5). Эти данные продемонстрировали возможность применения СУН при использовании ^{18}F -ФДГ-ПЭТ как метода дифференциальной диагностики при фолликулярных неоплазиях. К сожалению, данные, полученные при обследовании такого ограниченного контингента больных, пока не подтверждены другими исследованиями.

Инциденталомы (случайно найденные ^{18}F -ФДГ-положительные очаги ЩЖ при ПЭТ, выполненной по другим показаниям)

Работы, описывающие случайно найденные "горячие" ФДГ-очаги в ЩЖ, появляются достаточно регулярно. Впервые такие данные были опубликованы A. Van den Briel и соавт. [35]. В этой работе исследовали 8 инциденталом, впоследствии зафиксированных как узлы ЩЖ при УЗИ. Все они были пропунктированы и 7 из них были признаны подозрительными. Окончательные анализы подтвердили в 5 из них злокачественные опухоли: 2 медулярные и 3 папиллярные карциномы ЩЖ. У 3 пациентов окончательное гистологическое обследование "горячих" ФДГ-очагов обнаружило доброкачественные изменения. В нашей клинике во время ПЭТ-стадирования больных со злокачественной меланомой в 2000—2001 гг. у 3 были найдены инциденталомы, которые впоследствии были идентифицированы как папиллярные опухоли ЩЖ [20].

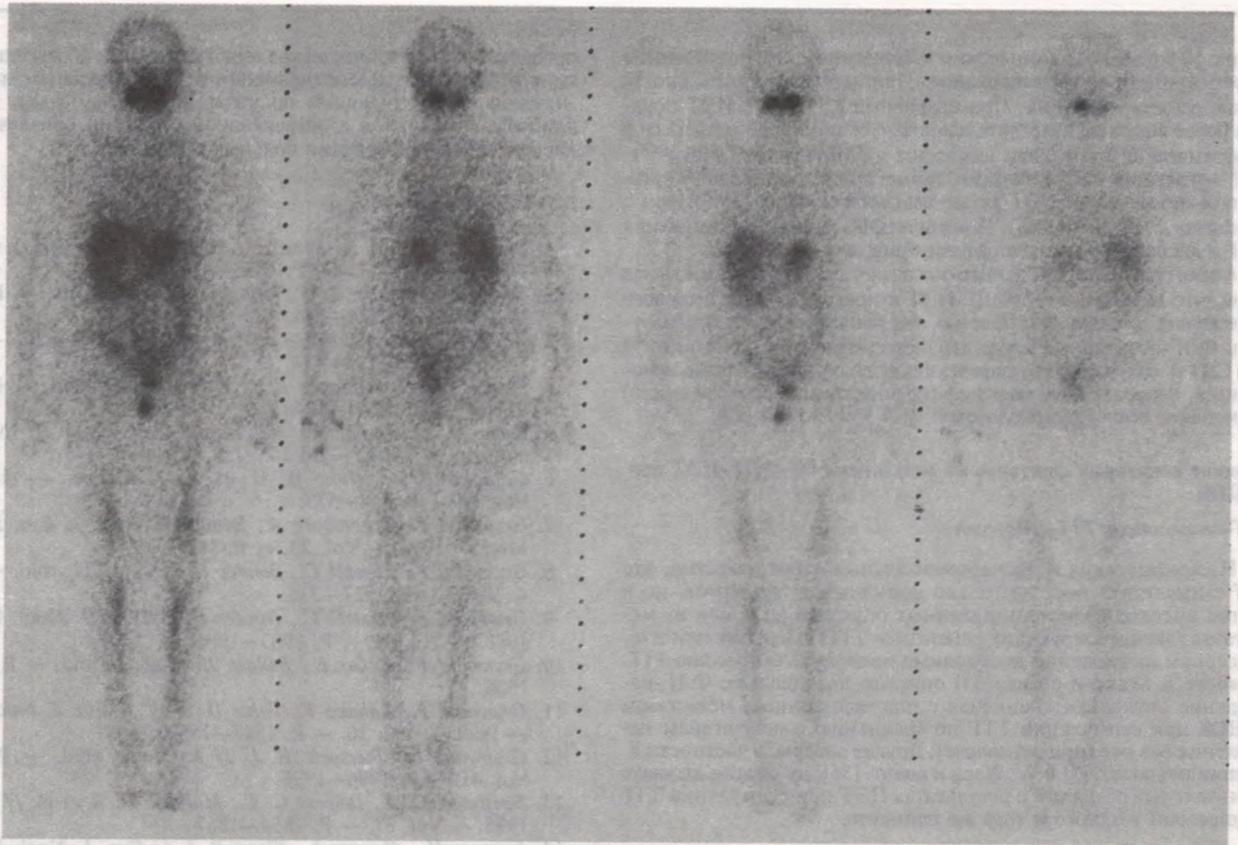
Все эти данные позволяют предположить, что повышенное накопление ФДГ может встречаться не только при локальных тиреоидитах, активных аденомах, плохо дифференцированных опухолях/метастазах ДРЩЖ, но иногда и при первичных злокачественных узлах ЩЖ. При неясных (подозрительных) результатах ТИБ (10—20% всех биопсий) и неоднозначных результатах, полученных другими методами, окончательный диагноз по-прежнему может быть поставлен лишь после хирургического вмешательства.

Использование ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в диспансерном наблюдении за больными с ДРЩЖ

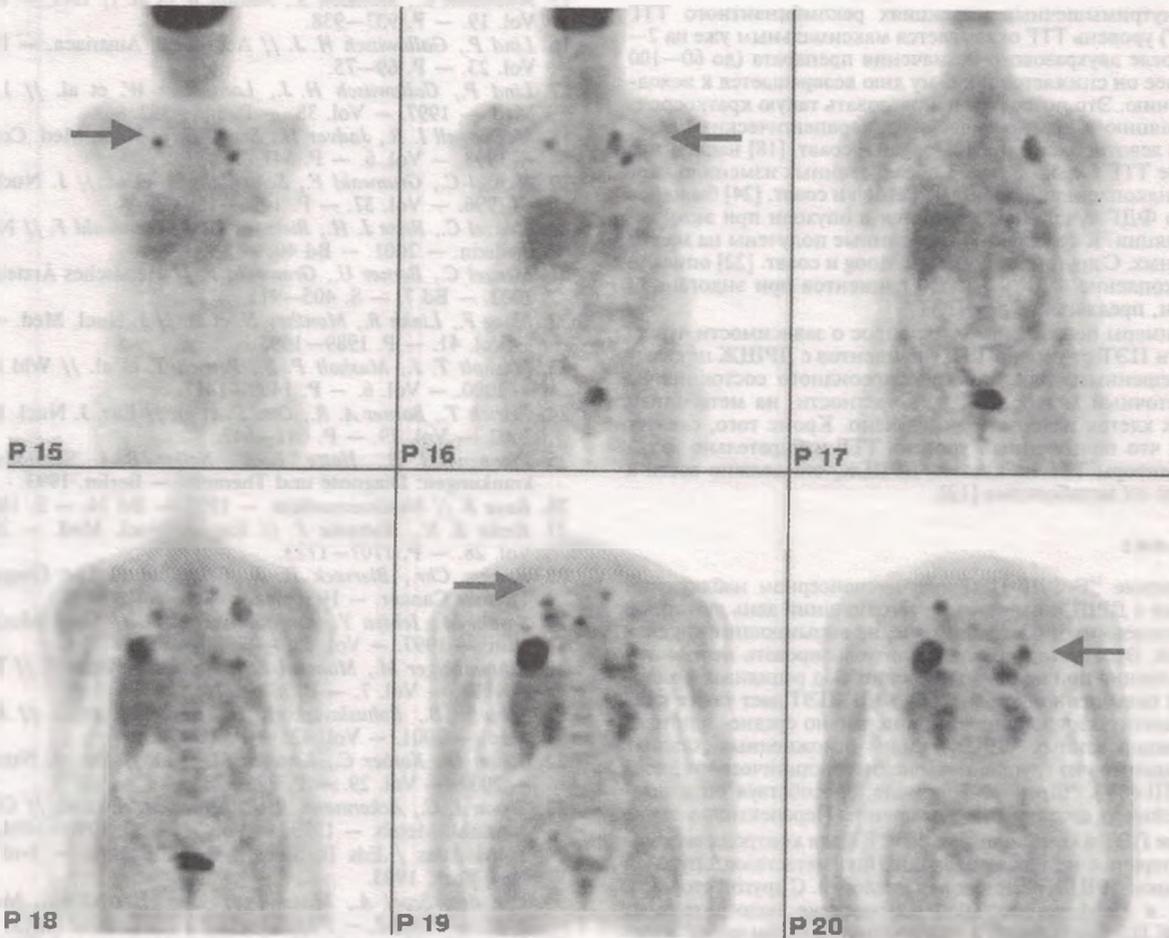
Известно, что только 60—80% всех рецидивов визуализируется с помощью ^{131}I , а другие методы обследования (радионуклидные опухолево-неспецифичные скинтиграммы) пока не стали обязательными из-за их различной чувствительности, которая, по данным многих авторов, составляет от 45 до 90% [3, 4]. При прямом сравнении этих методов на группе из 54 больных ПЭТ показала намного лучшие диагностические результаты, чем СВТ с ^{99}Tc -MIBI [9]. Значительная роль ПЭТ в контрольном наблюдении после операции и РИТ подтверждена исследованиями многих ведущих мировых центров по лечению ДРЩЖ и в большой комплексной научной работе немецких медиков.

При диспансерном наблюдении за больными с ДРЩЖ в нашей клинике в 2001 г. с помощью ПЭТ и ^{131}I -СВТ было обследо-

a



б



Больная 53 лет с фолликулярным раком ЩЖ рТ2, Nx, Mx, G3.

После 3 сеансов РИТ и операции обнаружен резко повышенный уровень ТГ (217 нг/мл) при экзогенной ТТГ-стимуляции (ПТГ выше 100 мЕд/л). ¹¹¹I-СВТ (а) не выявила патологических накоплений; в отличие от этого при ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ (б) выявлены множественные метастазы в легких (стрелки). Больной назначена редифференцирующая терапия ретиноевой кислотой с последующей высокодозовой РИТ.

довано 50 больных с клиническим и биохимическим подозрением на рецидив или метастазирование. При этом было выявлено 32 случая рецидивирования. При сравнении с ^{131}I -СВТ ПЭТ показала более высокую чувствительность; с ее помощью метастазы в лимфатические узлы были выявлены в 53% случаев, а при ^{131}I -СВТ — только в 9%. Метастазирование в паренхиматозные органы при применении ПЭТ также выявлялось чаще (38%), чем с помощью ^{131}I -СВТ (14%). Клинический пример применения ПЭТ в диспансерном наблюдении приведен на рисунке.

Анализ приведенных данных позволяет сделать главный вывод о том, что включение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в программу диспансерного наблюдения чрезвычайно полезно, так как она позволяет обнаружить ФДГ-позитивные метастазы независимо от накопления ^{131}I при СВТ и таким образом определить дальнейшие лечебные мероприятия, направленные на редифференцирование опухоли и (или) применение сеанса высокодозовой РИТ (от 10 Гбк) [20].

Влияние некоторых факторов на результаты ^{18}F -ФДГ-ПЭТ при ДРЩЖ

ТТГ-стимуляция/ТТГ-супрессия

Из клинических и экспериментальных работ известно, что ТТГ стимулирует рост не только нормальных тироцитов, но и клеток высокодифференцированных опухолей ЩЖ или их метастазов (экспрессирующих рецепторы ТТГ). Поэтому при диспансерном наблюдении необходимо проводить супрессию ТТГ. В работе J. Sisson и соавт. [33] описано повышенное ФДГ-накопление опухолью у пациента с подтвержденным метастазом ДРЩЖ при стимуляции ТТГ по сравнению с отсутствием накопления без нее (при эутиреозе). Другие авторы, в частности F. Grunwald и соавт. [7] и W. Wang и соавт. [36], не смогли выявить значительных различий в результатах ПЭТ при стимуляции ТТГ и супрессии у одного и того же пациента.

Экзогенная/эндогенная ТТГ-стимуляция

При внутримышечных инъекциях рекомбинантного ТТГ ("Thyrogen") уровень ТТГ оказывается максимальным уже на 2–3-й день после двухразового назначения препарата (до 60–100 мЕд/л); далее он снижается и к 6-му дню возвращается к исходному значению. Это позволяет использовать такую краткосрочную стимуляцию в диагностических и терапевтических целях, не отменяя левотироксин. I. McDougall и соавт. [18] нашли, что применение ТТГ только у 1 из 3 обследованных изменило картину ФДГ-накопления. В работе T. Petrich и соавт. [24] было показано, что ФДГ лучше накапливается в опухоли при экзогенной стимуляции. К сожалению, эти данные получены на малом числе больных. С другой стороны, F. Moog и соавт. [22] описали лучшее накопление ФДГ у 3 из 10 пациентов при эндогенной стимуляции, предлагая ее для ПЭТ.

Эти примеры показывают, что вопрос о зависимости чувствительности ПЭТ от уровня ТТГ у пациентов с ДРЩЖ пока остается нерешенным. Влияние гипотиреоидного состояния на общий клеточный метаболизм и, в частности, на метаболизм опухолевых клеток недостаточно изучено. Кроме того, следует учитывать, что повышенный уровень ТТГ избирательно активирует рецепторы ТТГ на клетках ДРЩЖ, что должно вести к повышению их метаболизма [12].

Заключение

Применение ^{18}F -ФДГ-ПЭТ при диспансерном наблюдении за больными с ДРЩЖ является на сегодняшний день рутинным и порой незаменимым обследованием, не вызывающим никаких осложнений. Этот метод позволяет визуализировать неопластические изменения при не накапливающих йод рецидивах и метастазах (при повышенном уровне ТТГ). ФДГ-ПЭТ дает также клинически полезную информацию при первично средне- или плохидифференцированных ДРЩЖ или осложненных стадиях (pT4), у пациентов из группы повышенного клинического риска (в стадии III–IV), "lip-lip"-явления, способствуя оптимизации дальнейшего лечения и мониторинга. Перспективно также применение ПЭТ в комбинации с ^{131}I -СВТ для контроля вспомогательной терапии не накапливающих йод метастазов/опухолей или рецидивов ДРЩЖ ретиноловой кислотой. С другой стороны, первичной и дифференциальной диагностике подозрительных узлов в ЩЖ ПЭТ вряд ли обладает преимуществами перед "классическими" методами, так как она часто дает противоречивые и неспецифические результаты. Положительный результат ФДГ-ПЭТ наблюдается и при других заболеваниях ЩЖ. С началом

применения ПЭТ клиническая эндокринология обогатилась альтернативным, высокоспецифичным и чувствительным методом, значительно облегчающим практическому врачу задачу выбора наиболее правильной и эффективной стратегии при лечении и диспансерном наблюдении больных с ДРЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Black R. J., Bray F., Ferlay J., Parkin D. M. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33. — P. 1075–1107.
- Bloom A. D., Adler L. P., Shuck J. M. // Surgery. — 1993. — Vol. 114. — P. 724–734.
- Briele B., Hotze A., Kropp J. et al. // Nuklearmedizin. — 1991. — Bd 30. — S. 115–124.
- Detlein M., Scheidhauer K. // Eur. J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 24. — P. 1342–1348.
- Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J. P. et al. // Nuklearmedizin. — 1995. — Bd 34. — S. 127–134.
- Gilliland F. D., Hunt W. C. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 564–573.
- Grunwald F., Schomburg A., Bender H. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 23. — P. 312–319.
- Grunwald F., Menzel C., Bender H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 327–335.
- Grunwald F., Menzel C., Bender H. et al. // J. Nucl. Med. — 1998. — Vol. 39. — P. 1903–1906.
- Grunwald F., Pakos E., Bender H. et al. // Ibid. — P. 1555–1558.
- Grunwald F., Kalicke T., Feine U. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 1547–1552.
- Grunwald F., Biersack H. J. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1996–1998.
- Hoefnagel C. A., Delprat C. C., Marcuse H. R. et al. // Ibid. — 1986. — Vol. 27. — P. 1854–1857.
- Joensuu H., Ahonen A., Klemi P. J. // Eur. J. Nucl. Med. — 1988. — Vol. 10. — P. 502–506.
- Johansson L., Mattsson S., Nosslin B. et al. // Ibid. — 1992. — Vol. 19. — P. 933–938.
- Lind P., Gallowitsch H. J. // Acta Med. Austriaca. — 1996. — Vol. 23. — P. 69–75.
- Lind P., Gallowitsch H. J., Langsteiger W. et al. // J. Nucl. Med. — 1997. — Vol. 38. — P. 348–352.
- McDougall I. R., Jadar H., Segall G. // Nucl. Med. Commun. — 1998. — Vol. 6. — P. 547–554.
- Menzel C., Grunwald F., Schomburg A. et al. // J. Nucl. Med. — 1996. — Vol. 37. — P. 1496–1503.
- Menzel C., Risse J. H., Biersack H. J., Grunwald F. // Nuklearmedizin. — 2001. — Bd 40. — S. 23–24.
- Menzel C., Berner U., Grunwald F. // Hessisches Arzteblatt. — 2002. — Bd 7. — S. 405–411.
- Moog F., Linke R., Manthey N. et al. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1989–1995.
- Musholt T. J., Musholt P. B., Petrich T. et al. // Wld J. Surg. — 2000. — Vol. 6. — P. 1409–1417.
- Petrich T., Borner A. R., Otto D. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — P. 641–647.
- Pfannenstiel P., Hotze L.-A., Saller B. A. Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie. — Berlin, 1993.
- Raue F. // Nuklearmedizin. — 1995. — Bd 34. — S. 147–152.
- Reske S. N., Kotzerke J. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28. — P. 1707–1723.
- Reiners Chr., Biersack H.-J., Grunwald F. The Diagnosis of Thyroid Cancer. — Heidelberg; New York, 2001.
- Sasaki M., Ichiya Y., Kuwabara Y. et al. // Nucl. Med. Commun. — 1997. — Vol. 18. — P. 957–963.
- Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E., Pacini F. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 273–276.
- Schluter B., Bohuslavizki K. H., Beyer W. et al. // J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 42. — P. 71–76.
- Simon D., Korber C., Krausch M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — P. 775–782.
- Sisson J. C., Ackermann R. J., Meyer M. A. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1090–1094.
- TNM Atlas / Eds B. Spiessl, O. H. Beahrs. — 3-rd Ed. — New York, 1993.
- Van den Bruel A., Maes A. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1517–1520.
- Wang W., Macapinlac H., Larson S. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2291–2302.

Поступила 16.12.02

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, И. В. КУЗНЕЦОВА, 2003

УДК 618.173-06:616.12-008.331.1]-085.357:577.175.64(048.8)

А. Н. Караченцев, И. В. Кузнецова

ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней (зав. — акад. РАМН В. Г. Кукес) и акушерства и гинекологии № 1 (зав. — проф. Н. М. Побединский) лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова

Эпидемиология артериальной гипертензии у женщин в климактерии

Артериальная гипертензия (АГ), по мнению многочисленных экспертов, "является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности"; так, только в России АГ страдает около 40% населения [18]. В силу широкой распространенности АГ стала междисциплинарной проблемой, и сегодня врачи уже разных специальностей нуждаются в практических рекомендациях по рациональной фармакотерапии повышенного артериального давления (АД) у профильных больных.

С возрастом прослеживается отчетливая тенденция к росту распространенности АГ у женщин, и после достижения 50 лет АГ становится проблемой прежде всего для женщин, а не для мужчин [13, 18]. При наступлении климактерия, продолжаясь около 1/3 жизни женщины, частота АГ у женщин начинает существенно превышать частоту АГ у мужчин аналогичного возраста [32]. Установлено, что у женщин в климактерическом периоде АГ встречается примерно в 2 раза чаще, чем в более молодом возрасте [32, 41]. Кроме того, АГ у женщин, развившаяся в репродуктивный период, отягощается по мере угасания гормонопродукции яичниками [32, 41]. Развитие устойчивого повышения АД в постменопаузе может в ряде случаев рассматриваться с позиции уже присутствовавшей до наступления климакса АГ, но имевшей латентное или "мягкое" течение [32]. Более того, и в постменопаузе АГ (или) ИБС могут протекать латентно и обнаруживаться лишь при проведении нагрузочных проб (в частности, ВЭМ-нагрузочной пробы) [32, 37, 48].

Сегодня ориентировочные нормальные значения АД для периода бодрствования составляют $\leq 130/85$ мм рт. ст., в период сна $\leq 120/70$ мм рт. ст. со степенью снижения АД в ночные часы на 10—20%, причем диагностируют АГ, если систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. при условии отсутствия приема антигипертензивных препаратов [18]. Тем не менее четко разграничить индивидуально нормальный и патологический уровень АД практически невозможно. Риск развития осложнений может повышаться при увеличении АД уже в пределах нормы (при так называемом высоком нормальном АД), а АГ "мягкого" и скрытого течения имеют наибольший процент развития мозговых инсультов, инфарктов миокарда, внезапной смерти [18].

Проблема АГ принимает еще более драматичный характер, если учитывать, что по смертности от ИБС и инсультов (являющихся основными осложнениями АГ) Россия занимает одно из первых мест в Европе, причем у женщин в структуре общей смертности доля указанных осложнений АГ почти на 5% превышает аналогичную у мужчин [18].

В климактерии, при ассоциировании у женщин АГ с ИБС и атеросклерозом либо у уже перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт крайне высок риск развития опасных для жизни осложнений ($> 30\%$) и даже летального исхода в ближайшие 10 лет [18, 32, 48].

Все это происходит в условиях плохой осведомленности о возможном наличии у пациенток АГ, часто нерациональной гипотензивной фармакотерапии, недостаточных приверженности пациенток к проводимому лечению и его эффективности [18]. Не следует забывать о порочных, хотя и присутствующих в реальной практике курсовой тактике лечения АГ и лечении, направленном исключительно на нормализацию АД [18]. Стратегия же современного медикаментозного лечения АГ на всех этапах тесно связана с четкими целевыми установками на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, оптимизацию образа жизни (качества жизни), устранение влияния индивидуальных факторов риска, учет индивидуальных структурно-функциональных, нейрогуморальных и метаболических особенностей [18].

Особенности АГ у женщин в климактерии

Выявлено, что у женщин старших возрастных групп многие сердечно-сосудистые заболевания часто могут формироваться и прогрессировать на фоне климактерического синдрома, обуславливающего его клинику [3, 4, 21, 22, 48]. Повышение АД у женщин, как правило, совпадающее с менопаузой, указывает на патогенетическую связь развития АГ с климаксом и сопутствующим ему снижением уровня эстрогенов [32, 41].

В рамках климактерия рост систолического и (или) диастолического АД, склонность к кризовому и осложненному течению АГ, отсутствие снижения или незначительная тенденция к снижению выраженности АГ в ночное время, нестабильность эффективности "обычной" (негормональной) гипотензивной терапии [32] делают достаточно пессимистичным жизненный прогноз вне адекватной фармакотерапии, направленной и на нормализацию повышенного АД, и на профилактику повреждения органов-мишеней.

Нерегулярная и (или) неадекватная антигипертензивная терапия у женщин старших возрастных групп вызывает прогрессирование АГ, индуцирует развитие и отягощает течение ИБС, атеросклероза, а поражение органов-мишеней (сердце, сосуды, мозг, почки) может вести к сердечной недостаточности, инфарктам миокарда, инсультам и увеличению смертности [18, 32]. Кроме того, при дефиците эстрогенов в организме женщины нарастают изменения липидного обмена в атерогенном направлении с атеросклеротическим повреждением сосудистой стенки и развитием устойчивой (склеротической) АГ, резистентной к любой фармакотерапии [32].

Прогрессии АГ (а также ИБС) в постменопаузе способствуют индуцируемые эстрогенным дефицитом и метаболические, и неметаболические изменения, а именно: атерогенные повреждения эндотелия сосудов и снижение их эластичности, повышение содержания эндотелина-1 и тромбксана A_2 , уменьшение синтеза NO и уровня простаглицлина, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента и пресорного воздействия ангиотензина II, нарушение толерантности к глюкозе и инсулинорезистентность, повышение уровня катехоламинов, рост проатерогенной и антифибринолитической активности и др. [3, 4, 21, 22, 32, 48]. Сложные взаимоотношения в организме в условиях дефицита протекторного фона эндогенных эстрогенов в постменопаузе [21, 22, 32, 48] обуславливают и многофакторность патогенеза АГ климактерического периода, и безусловную трудность ее патогенетически обоснованной фармакотерапии.

Дискоординация сосудистого тонуса вследствие изменения гормонального гомеостаза в пре- и постменопаузе может приводить не только к АГ, но и к артериальной гипотонии, в частности по типу ортостатической [36]. Особенно негативно вазомоторные проявления климакса, связанные с сосудистой дистонией и склонностью к лабильности АД, могут сказываться на развитии остро возникающих (угрожающих жизни) эпизодов ишемии мозга и сердца у женщин с АГ и, кроме того, повышают риск развития постуральной гипотонии в ходе гипотензивной фармакотерапии (лекарственная гиперчувствительность, лекарственная гиперреактивность, лекарственная идиосинкразия) [15]. В этих ситуациях при подборе оптимального лечения показано проведение ортостатических проб [15].

Высокая степень риска развития в климактерии на основе АГ опасных для жизни осложнений и связанные с ними утрата работоспособности и смертность определяют актуальность разработки рациональных подходов к ее фармакотерапии.

Терапия эстрогенами при АГ у женщин в климактерии

В условиях дефицита эстрогенов (естественная менопауза, искусственная менопауза, посткастрационный синдром) только заместительная терапия эстрогенами (ЗГТ) эффективно корри-

гирует "неизбежную" симптоматику климактерия, улучшая качество жизни и даже увеличивая ее продолжительность [3, 4, 21, 22, 35, 48].

Общепризнанным является положение об использовании для ЗГТ в постменопаузе лишь натуральных эстрогенов (17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены) или некоторых аналогов с эстрогеноподобной активностью, а у женщин с интактной маткой наряду с эстрогенами обязательно непрерывное циклическое добавление в течение последних 10–12–14 дней каждого месяца низких доз прогестагенов для устранения неблагоприятного (проонкогенного, гиперпластического) действия эстрогенов на эндометрий [3, 4, 21, 22].

Данные многолетних исследований (эпидемиологических, а также клинических многоцентровых, рандомизированных) свидетельствуют о том, что ЗГТ в постменопаузе оказывает отчетливое позитивное влияние на состояние миокарда, центральную, мозговую и внутрисердечную гемодинамику, снижает риск развития тяжелых форм ишемической и атеросклеротической природы сердечно-сосудистой патологии (инфарктов миокарда и мозговых инсультов на 30–50%) [3, 4, 8, 20–22, 24, 25, 28, 30, 47, 48].

Уменьшение сердечного выброса, сочетающееся с периферической вазодилатацией, уменьшение пульсового индекса в центральных и периферических артериях обуславливает снижение АД при АГ под влиянием эстрогенов [7, 29, 32]. В анализе отрицательного инотропного, вазодилатирующего, гипотензивного и антиоксидантного действия эстрогенов исследователи обсуждают присутствие активности, тождественной антагонистам кальция [14, 20, 24, 27, 30, 39]. Снижение повышенного АД при АГ при использовании эстрогенов, кроме того, считается связанным и с антиадренергическим действием, в частности с β -адреноблокирующим эффектом [14].

ЗГТ в постменопаузе ведет к уменьшению повышенного систолического АД и в покое, и при физической нагрузке [44], а снижение диастолического АД в ходе ЗГТ считается связанным прежде всего с прогестагенным компонентом [13]. Вместе с тем ряд авторов обсуждают способность самих прогестинных иницировать при ЗГТ рост АД с увеличением сердечного выброса и артериального кровотока благодаря уменьшению защитного действия эстрогенов, повышать риск развития ИБС, а также негативное влияние ряда прогестинов (главным образом производных 19-норгестерона) и эстрогенов на сосудистый тонус, состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [6, 7, 38, 40].

ЗГТ умеренно снижает гипертрофию миокарда, улучшает основные показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, повышает биоэлектрическую стабильность миокарда и снижает аритмогенность, позитивно изменяет ригидность и эластические свойства миокарда, улучшает системный комплаенс сосудов [9, 20, 31, 34, 38, 42]. Отмечено, что ЗГТ придает более "мягкое", безкризовое течение АГ у женщин в климактерии, значимо улучшает объективные показатели деятельности сердечно-сосудистой системы (по данным ЭКГ, ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ, АД-мониторирования, холтеровского ЭКГ-мониторирования), снижает потребность в лекарствах для сопутствующей гипотензивной, антиангинальной, противоритмической и противоязвенной терапии [9, 10].

Настоятельная необходимость раннего начала адекватной ЗГТ при перименопаузе или сразу же после оварэктомии диктуется ее наибольшей эффективностью в отношении регрессии повышенного АД и улучшения прогноза сердечно-сосудистого риска [32, 36]. Вместе с тем следует признать, что при поздней постменопаузе и стойком органическом повреждении органов-мишеней вследствие атеросклероза, АГ, ИБС эффективность одной только ЗГТ весьма сомнительна.

Действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему главным образом объясняется с позиции их протекторного влияния на липидный профиль крови (снижение уровня общего холестерина, уменьшение содержания атерогенных липопротеидов низкой плотности, повышение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности) и антиоксидантную активность [3, 4, 20–22, 24, 46, 48, 49]. Эстрогены стимулируют ангиогенез, снижают миоинтимальную гиперплазию, обладают эндотелипротекторными свойствами, уменьшают артериальный импеданс, разрушают коллаген и повышают эластичность сосудистой стенки [48–51]. Однако следует признать, что антиатерогенное действие эстрогенов может умеренно нивелироваться при ЗГТ прогестагенами, а сами эстрогены индуцируют повышение уровня триглицеридов [3, 4, 6, 33].

Эстрогены могут оказывать существенное протекторное действие на сердечно-сосудистую систему за счет прямого повышения образования сосудистой стенкой простаглицина и NO

или пролонгации периодов их существования с последующим проявлением антиатерогенных, вазопротекторных, гипотензивных, противовоспалительных, реологических и противотромботических свойств [3, 4, 8, 24, 27, 39]. Отмечено уменьшение уровня эндотелина-1 в ходе ЗГТ [26]. Кроме того, снижение АД при терапии эстрогенами может быть опосредовано их антиминералокортикоидной активностью, а также способностью уменьшать уровень ангиотензина II и ренина [32, 40, 45].

Эффективность ЗГТ при АГ в постменопаузе реализуется и за счет прямых сосудистых и гемодинамических эффектов эстрогенов [3, 4, 7, 8, 24, 30, 51]. Обсуждается способность эстрогенов улучшать реологические свойства крови и препятствовать развитию тромбозов вследствие умеренного фибринолитического действия, снижения уровня фибриногена, ингибирования агрегации тромбоцитов и снижения прокоагуляционного потенциала крови с улучшением микроциркуляции [3, 4, 20, 26, 30, 46, 52], хотя с повышением дозы (несоблюдение рациональных режимов дозирования) эстрогены способны оказывать модулирующее влияние на гемостаз и инициировать тромбоз и тромбозомию [52]. Поэтому следует считать серьезным выявляемое при использовании эстрогенов изменение (даже уменьшение!) уровня антитромбина III, контроль величины которого желателен в ходе ЗГТ [1, 4, 19, 26]. Прогестагенный компонент ЗГТ может вести к увеличению количества продуктов деградации фибрина и фибриногена, истощению антитромбина III и даже формированию хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания уже к 3-му месяцу терапии [2]. В этом смысле у эстрогенов по сравнению с эстроген-гестагенной терапией есть несомненные преимущества, особенно для женщин после гистерэктомии [11].

Гипотензивная терапия и эстрогены

Гипотензивные препараты, назначаемые женщинам в постменопаузе, способны лишь снижать (с различной степенью эффективности) повышенное АД и в какой-то мере уменьшать патологическое влияние АГ на органы-мишени, но не устраняют проявления климакса и существенно не нормализуют качество жизни в постменопаузе, а эстрогены, возмещая гормональную функцию яичников, главным образом устраняют проявления климакса [21, 22]. Это предопределяет особую актуальность комбинированного применения ЗГТ и гипотензивных средств при фармакотерапии АГ при постменопаузе.

Многообразие подходов к антигипертензивной терапии у женщин в климактерии позволило выделить ряд наиболее эффективных и вместе с тем относительно безопасных групп лекарственных препаратов (см. таблицу).

Препарат первого выбора для лечения АГ должен не только снижать АД, но и улучшать (или по крайней мере не ухудшать) течение климактерия, в этом плане очень важны метаболические эффекты антигипертензивных препаратов. Индивидуальный выбор антигипертензивной терапии должен быть основан на данных суточного профиля АД (суточное мониторирование АД) и учета индивидуальных противопоказаний к назначению конкретных препаратов [15, 18]. Фармакотерапию АГ начинают с минимальных, но эффективных доз (особенно в случае комбинированной фармакотерапии) при гибкой тактике оценки эффективности и безопасности лечения с использованием, как правило, препаратов длительного действия (для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме) [15, 18]. Использование схемы ступенчатой терапии АГ, включающей в себя динамическую смену или комбинированное применение различных антигипертензивных препаратов, должно быть обоснованным, опираясь в том числе и на особенности течения и прогноза климактерия, хотя дополнительное назначение эстрогенов может оптимизировать в постменопаузе эффективность практически любой терапии. Приводятся оптимальные клинически значимые комбинации гипотензивных препаратов, которые могут быть использованы и в лечении АГ климактерического периода у женщин: диуретик + β -адреноблокатор; диуретик + ингибитор АПФ (или антагонист ангиотензиновых AT-1-рецепторов); антагонист кальция (дигидропиридины) + β -адреноблокатор; антагонист кальция + ингибитор АПФ; α_1 -адреноблокатор + β -адреноблокатор [15, 18]. Данные фармакоэкономического анализа, из которых наиболее информативен показатель стоимость–эффективность [15], позволяют врачу индивидуально подбирать оптимальную схему лечения, учитывая в том числе и финансовые возможности пациенток.

Наиболее изучена и подтверждена высокая эффективность при лечении АГ у женщин в климактерии ингибиторов АПФ, действие которых отличается стабильностью, нормализацией

циркадианного ритма АД [5, 17, 32, 43, 50]. Более того, комбинированное использование эстрогенов и ингибиторов АПФ весьма желательно и характеризуется синергизмом действия на течение и прогноз АГ климактерического периода [16]. Эффективность применения эстрогенов и многих других антигипертензивных препаратов также установлена, но уточняются рациональность и безопасность таких комбинаций, в частности анализируется результат метаболических изменений в ходе взаимодействия [10].

Важным моментом является подключение к плановой терапии АГ дезагрегантов (аспирин и т. д.) [15, 18], особенно при высоком риске ИБС, поражении органов-мишеней, сахарном диабете. Кроме того, дезагреганты сглаживают определенный тромботический риск эстрогенов. Для повышения эффективности гиполипидемической и противоатеросклеротической терапии, особенно в случаях стойкой проатерогенной гиперлипидемии и АГ, можно дополнительно использовать статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) и антиоксиданты (аскорбиновая кислота, α -токоферол, β -каротин) [12, 18, 23]. Доказана высокая эффективность взаимодействия эстрогенов и статинов с целью оптимизации гиполипидемической терапии в постменопаузе [12].

АГ у женщин в климактерии требует постоянного лечения, а значимые критерии эффективности антигипертензивной терапии, отнюдь не замыкающиеся только на достижении и стабильном поддержании целевых значений АД, должны оцениваться не ранее чем через 6 мес непрерывного лечения. Если АГ удастся контролировать в течение по крайней мере 1 года, то можно попытаться уменьшить дозы и число антигипертензивных препаратов при безусловном продолжении ЗГТ.

Следует учитывать, что гипотензивную терапию не назначают при выявлении псевдогипертензии и часто встречаемой у

женщин в рамках перименопаузы "гипертензии белого халата" [15, 18], хотя эстрогены вполне приемлемы и в данной ситуации.

Немедикаментозные меры воздействия на АД являются частью лечения АГ (предшествуют, предопределяют прогноз и тактику ведения пациенток и существенно дополняют терапию, повышая ее эффективность) [15, 18]. Следует пытаться устранить все корригируемые факторы риска, такие как курение, избыточную массу тела, ограничить прием алкоголя, поваренной соли, животных жиров, увеличить физическую активность [18]. Отказ от курения не только уменьшает общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости, но важен и тот факт, что курение, воздействуя на метаболизм эстрогенов, существенно ослабляет или извращает протекторное влияние ЗГТ на липидный профиль крови.

При начальных проявлениях АГ в пре-, пери- и раннем постменопаузальном периодах с превалированием у пациенток психовегетативной симптоматики может иметь определенную эффективность назначение фитозэстрогенов и противоклимактерических гомеопатических средств [21, 22].

Повышение АД и развитие АГ не являются неизбежным результатом старения [18], и наличие АГ у женщин в климактерии — не фатальный приговор, а прежде всего серьезное основание для активной выработки рациональной тактики лечения. Главным критерием выбора фармакотерапии АГ у женщин в климактерии является способность гипотензивного препарата (комбинации препаратов) не только эффективно снижать АД, но и уменьшать в постменопаузе сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при сохранении хорошего качества жизни [15, 18, 21, 22, 46].

ЗГТ, в основе которой лежит прежде всего принцип возмещения недостатка эстрогенов в условиях снижения или прекра-

Сравнительная характеристика основных групп лекарственных препаратов для лечения АГ у женщин в климактерии

Показатель	Э	и-АПФ	β -АБ	АК	α -АБ	Д	α -АТ ₁ -р
АГ	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
КЖ	↑	↑/0	0	0	0	0	0
ОХС	↓	0	0	0	↓	↑/0	0
ЛПНП	↓	0	0/↓	0	↓/0	↑/0	0
ЛПВП	↑	0	↓	0	↑/0	0/↓	0
ТГ	↑	0	↑	0	↓/0	↑/0	0
ГЛЖ	↓/0	↓	↓	↓	↓	0/↓	↓
ЖЭ	↓/0	↓/0	↓	0	0	↑	0/↓
ЭЗВД	↑	↑	↓	↑	↑	↑/0	0/↑
НТГ	↓	↓	↑	0	↓	↑	0
ГИ	↓	↓	↑	0	↓	↑	0
Особые показания к выбору (в том числе исходя из сопутствующей патологии)	Стенокардия, остеопороз, клинические проявления климактерия	Сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, заболевания периферических сосудов, сахарный диабет, почечная недостаточность	Стенокардия (кроме вазоспастической), перенесенный инфаркт миокарда, тахикардия, сердечная недостаточность, гипертиреоз, эссенциальный тремор	Стенокардия, гипертония, тахикардия, заболевания периферических сосудов, обструктивные заболевания легких, мигрень	Заболевания периферических сосудов, дислипидемия	Сердечная недостаточность, систолическая гипертония	Непереносимость и-АПФ (кашель)
Противопоказания	Гинекологические опухоли, тромбозы и тромбоэмболии, маточные кровотечения неясного генеза, печеночная недостаточность	Гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	Обструктивные заболевания легких, атриовентрикулярная блокада II—III степени, брадикардия, заболевания периферических сосудов	Атриовентрикулярная блокада II—III степени, брадикардия, сердечная недостаточность	Ортостатическая гипотония, сердечная недостаточность	Почечная недостаточность (калийсберегающие)	Гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий

Примечание. Э — эстрогены; и-АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; β -АБ — β -адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция; α -АБ — α -адреноблокаторы; α -АТ₁-р — антагонисты ангиотензиновых рецепторов типа АТ₁; АГ — артериальная гипертония; КЖ — качество жизни; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; ГИ — гиперинсулинемия; ↓ — снижение; ↑ — увеличение; 0 — без изменений.

шения их выработки в организме женщин, стала не только одним из наиболее эффективных современных подходов к лечению климактерических расстройств, но и весьма перспективным (но отнюдь не единственным) направлением в оптимизации лечения и профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости, в частности АГ, в рамках климактерия у женщин. Наличие АГ в постменопаузе не является противопоказанием к моно- или комбинированной ЗГТ; более того, наряду с определенным снижением АД в ходе терапии эстрогенами улучшается общий прогноз АГ у женщин в период климактерия.

Нельзя тем не менее не отметить и скептического отношения к широкому использованию эстрогенов в постменопаузе, что объясняется существующим риском развития онкологических заболеваний, токсического повреждения печени, тромбоэмболических осложнений [3, 4, 21, 22, 25, 47]. Нежелательные явления ЗГТ, как правило, ограничиваются у отдельных пациентов менструальноподобными кровотечениями, напряжением молочных желез, увеличением массы тела, диспепсией, кожными реакциями [19–22, 24]. Тем не менее терапия эстрогенами должна быть чрезвычайно индивидуализирована, назначаться только сертифицированными специалистами в области гинекологии–эндокринологии с учетом информированного согласия пациенток, при обязательном предварительном обследовании на предмет выявления противопоказаний (см. таблицу). Безусловен также принцип — прогнозируемая опасность ЗГТ не должна перевешивать ее ожидаемых достоинств [3, 4, 21, 22, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверков О. В., Бреусенко В. Г., Ваулин Н. А. и др. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 11. — С. 17–24.
2. Аверков О. В., Бреусенко В. Г., Крюченкова М. С. и др. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1998. — № 2. — С. 77–83.
3. Грацианский Н. А. // Клин. фармакол. и тер. — 1994. — Т. 3, № 3. — С. 30–39.
4. Грацианский Н. А. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 6. — С. 4–18.
5. Демонова А. В., Тхостова Э. В., Белоусов Ю. Б. // Клин. фармакол. и тер. — 1998. — Т. 7, № 3. — С. 47–48.
6. Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 42–45.
7. Караченцев А. Н., Сергеев П. В. // Там же. — 1997. — Т. 43, № 2. — С. 45–53.
8. Караченцев А. Н., Шварц Г. Я., Кукес В. Г. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 6. — С. 49–54.
9. Караченцев А. Н., Кукес В. Г., Кисриева А. С., Мазеркина Е. А. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 16–20.
10. Кисриева А. С., Караченцев А. Н. // Актуальные вопросы традиционной медицины и фармакотерапии. — М., 1998. — С. 43–48.
11. Локтионова О. С., Бреусенко В. Г., Голова Ю. А. и др. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 116–120.
12. Лякишев А. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 362–365.
13. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Сыркин А. Л. и др. // Тезисы докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1997. — С. 79.
14. Матюшин А. И., Караченцев А. Н., Исаева С. А., Мамбетова А. Ж. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 43–45.
15. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М., 1996.
16. Ольбинская Л. И., Сидорова И. С., Харитонова С. А. // Тезисы докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1997. — С. 94–95.
17. Ольбинская Л. И., Харитонова С. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 366–369.
18. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ) // Там же. — 2000. — Т. 8, № 8. — С. 318–346.
19. Репина М. А. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 120–124.
20. Сергеев П. В., Караченцев А. Н., Матюшин А. И. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 3. — С. 75–78.
21. Сметник В. П. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 354–361.
22. Сметник В. П. // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 11. — С. 546–558.
23. Соболева Г. Н., Карпова Ю. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 9. — С. 383–386.
24. Шварц Г. Я. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1996. — Т. 59, № 6. — С. 62–69.
25. Barrett-Connor E. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 227–234.
26. Chen F. P., Lee N., Wang C. H. et al. // Fertil. and Steril. — 1998. — Vol. 69, N 2. — P. 267–273.
27. Collins P. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 217–226.
28. Collins P., Beale C. M. The Cardioprotective Role of HRT: A Clinical Update. — New York; London, 1996.
29. De Meersman R. E., Zion A. S., Giardina E. G. et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274, N 5, Pt 2. — P. H1539–H1544.
30. Gaspard U. J. // Rev. Med. Liege. — 1997. — Vol. 52, N 4. — P. 224–229.
31. Giraud G. D., Morton M. J., Wilson R. A. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 174, N 6. — P. 1708–1718.
32. Hypertension in Postmenopausal Women / Eds M. Safar et al. — Berlin; Heidelberg, 1994.
33. Kim C. J., Min Y. K., Ryu W. S. et al. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156, N 15. — P. 1693–1700.
34. Kuch B., Muschhoff M., Luchner A. et al. // Z. Kariol. — 1996. — Bd 85, N 5. — S. 334–342.
35. Kuznetsova I. V., Mironova V. A. // Abstracts of the 11-th Congress of the International Association of Gynaecologists and Obstetricians (IAGO). — Budapest, 1996. — P. 220.
36. Li B., Iyiri H., Yin D. et al. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. — 1997. — Vol. 34, N 10. — P. 793–797.
37. Lipsitz L. A., Connelly C. M., Kelley-Gagnon M. et al. // Hypertension. — 1995. — Vol. 26, N 4. — P. 711–715.
38. McGrath B. P., Liang Y. L., Teede H. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18, N 7. — P. 1149–1156.
39. Mendelsohn M., Karas R. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1801–1811.
40. Oelkers W. K. // Steroids. — 1996. — Vol. 61, N 4. — P. 166–171.
41. Oparil S. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1995. — Vol. 4, N 5. — P. 438–442.
42. Pelzer T., Shamim A., Wolfges S. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. — 1997. — Vol. 432. — P. 83–89.
43. Petrov V. I., Nedogoda S. V., Zhelezkin V. A. // Br. J. Clin. Pharmacol. (Abstracts of the 3-rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics and 4-th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology). — Jerusalem, 1999. — P. 52.
44. Pines A., Fisman E. Z., Shapira I. et al. // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 78, N 12. — P. 1385–1389.
45. Proudster A. J., Ahmed A. I., Crook D. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346, N 8967. — P. 89–90.
46. Rosano G. M., Chierchia S. L., Leonardo F. et al. // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — Suppl. D. — P. 15–19.
47. Rosenberg S., Vasquez J. B., Vandromme J., Kroll M. // Drugs Aging. — 1998. — Vol. 13, N 1. — P. 33–41.
48. Sex Steroids and the Cardiovascular System / Eds P. Ramwell et al. — Berlin; Heidelberg, 1992.
49. Simon T., Jailon P. // Eur. Heart J. — 2000. — Suppl. — P. G2–G6.
50. Stajszczyk M., Gminski J. // Przegl. Lek. — 1997. — Vol. 54, N 11. — P. 789–792.
51. Subbiah M. T. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1998. — Vol. 217, N 1. — P. 23–29.
52. Tikkanen M. J. // Maturitas. — 1996. — Vol. 23, N 2. — P. 209–216.

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© М. Н. СОЛУН, 2003

УДК 616.43-06:616.8(049.32)

А. П. Калинин, С. В. Котов. **Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях.** — М., 2001. — 272 с.

Выход в свет рецензируемой монографии можно рассматривать как событие в научной жизни, имеющее особое значение для представителей двух медицинских специальностей: неврологии и эндокринологии.

В сравнительно небольшой по объему монографии авторы сумели на современном уровне представить неврологическую характеристику многообразных заболеваний эндокринной сферы, в том числе болезней гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, щитовидной железы и паразитовидных желез, островкового аппарата поджелудочной железы (сахарный диабет и инсулинома), половых желез. Всего в монографии 6 глав.

В краткой рецензии невозможно осветить затронутые авторами аспекты неврологической симптоматики при эндокринных заболеваниях, поэтому постараюсь отразить в ней то, что мне показалось наиболее значимым.

Каждая глава начинается либо с краткого анатомо-физиологического очерка с последующим рассмотрением основных типов неврологических расстройств, либо с описания физиологического действия гормонов той или иной железы внутренней секреции. Этот прием позволяет при чтении монографии достаточно быстро ориентироваться в существе вопроса.

Раздел "Болезнь Иценко—Кушинга" написан на основе анализа собственного большого материала, включающего в себя наблюдение 184 больных. Авторы отметили, что нередко первыми проявлениями болезни становились вегетососудистые, вегетотрофические нарушения. При клиническом неврологическом обследовании практически у всех пациентов выявлены признаки цереброваскулярной патологии, неполноценного кровоснабжения мозга. Характерны изменения когнитивных функций, депрессивный фон настроения. Примерно у 1/3 пациентов выявляются сосудистые кризы, которые в части случаев приводят к развитию инсультов.

Весьма часто обнаруживается полинейромиопатический синдром, основу которого составляет поражение периферических нервов в сочетании с усилением катаболических процессов в мышцах. Авторы рассматривают основные параклинические способы диагностики и принципы лечения пациентов с подобной неврологической симптоматикой.

Столь же интересно и также с привлечением собственного материала (32 наблюдения) описан первичный гиперальдостеронизм (ПГА), характеризующийся комплексом симптомов, обусловленных артериальной гипертензией, а также поражением нервно-мышечной системы и почек.

К числу наиболее ранних неврологических симптомов ПГА авторы относят начальные проявления недостаточного кровоснабжения головного мозга, на фоне которого в дальнейшем развиваются сосудистые кризы. Последние характеризуются сочетанием общемозговой симптоматики с выраженными психоэмоциональными нарушениями. Характерно формирование у больных ПГА дисциркуляторной энцефалопатии с нарушением высших корковых функций. Авторы выделяют отличительные признаки цереброваскулярных нарушений при ПГА: молодой возраст больных, преобладание среди них женщин, более раннее появление церебральных симптомов артериальной гипертензии с последующим присоединением таких симптомов, как полиурия, никтурия, слабость, эпизоды падений, обусловленные миоплегией.

При описании неврологической симптоматики феохромоцитомы авторы, располагаящие 28 клиническими наблюдениями, указывают, что примерно в 50% случаев заболевание проявляется лишь пароксизмальной гипертензией. У 26 из 28 пациентов выявлены признаки сосудисто-мозговой патологии. В монографии приведено развернутое описание феохромоцитомного криза, течение которого может осложниться развитием инсульта. Отдавая должное использованию общепринятых гормональных методов диагностики, авторы подчеркивают значение

электроэнцефалографии и приводят описание характерных для феохромоцитомы изменений.

Среди многочисленных заболеваний щитовидной железы наиболее яркой неврологической симптоматикой характеризуется, как известно, диффузный токсический зоб (ДТЗ).

Авторы монографии приводят описания эпизодов вегетативных нарушений симпатической окраски (так называемые панические атаки), различных фобий, что способствует расширению и углублению представлений врачей о неврологических проявлениях ДТЗ.

Особое внимание уделено описанию синдрома мышечной слабости. Опасно для больных возникновение приступов генерализованной мышечной слабости, захватывающей мышцы шеи, туловища и конечностей, что наблюдается изредка при наличии выраженных проявлений ДТЗ. Возможно также развитие острой и хронической миопатии, которая характеризуется быстрой утомляемостью, мышечной слабостью и атрофией мышц.

Несомненна практическая значимость описания разнообразных проявлений тиреотоксического криза и их патогенетической основы.

Не только избыток тиреоидных гормонов, но и их дефицит, лежащий в основе гипотиреоза, обуславливают развитие неврологической симптоматики. По мнению авторов монографии, у взрослых пациентов нередко развивается гипотиреоидная энцефалопатия, характеризующаяся различными проявлениями, в том числе возникновением панических атак. Возможно также развитие дисфагии, диспноэ, полинейропатии.

Особого внимания заслуживает приводимое авторами описание гипотиреоидной комы — редко встречающегося и потому редко распознаваемого тяжелого осложнения гипотиреоза.

Не касаясь в данной рецензии вопросов диагностики и лечения многообразных неврологических расстройств, присущих сахарному диабету (эти аспекты подробно освещены в монографии С. В. Котова, А. П. Калинина, И. Г. Рудаковой "Диабетическая нейропатия", вышедшей в свет в 2000 г.), я позволю себе коротко остановиться на приводимой авторами неврологической характеристике инсулиномы. Соответствующая глава содержит результаты 80 собственных наблюдений.

Большой интерес для врачей представляет описание клинической картины инсулиномы и других заболеваний, обуславливающих возникновение органического гиперинсулинизма. Поражение центральной нервной системы характеризуется развитием гипогликемической дисметаболической энцефалопатии, а также острых нервно-психических нарушений, возникающих во время гипогликемических пароксизмов. Поражение периферической нервной системы заключается в развитии дистальной сенсомоторной полинейропатии.

Авторы приводят перечень ошибочных диагнозов и их частоту при органическом гиперинсулинизме, что красноречиво свидетельствует о наличии серьезных диагностических трудностей. Преодолению последних может в части случаев помочь использование критериев дифференциальной диагностики гипогликемических пароксизмов у больных органическим гиперинсулинизмом и эпилепсией, а также ознакомление с приводимыми клиническими примерами.

Касаясь вопросов диагностики инсулиномы, авторы приводят классическую триаду Whipple, которая сохранила свою значимость и сегодня, а также рассматривают лабораторные методы, отдавая предпочтение пробе с голоданием (длительностью до 72 ч). Что же касается методов дооперационной визуализации инсулиномы, то наиболее информативным является инвазивное исследование — целиакография. Неоспорим приоритет клинических проявлений гиперинсулинизма.

Монография написана на высоком научном уровне с использованием великолепных иллюстраций, наглядных клинических примеров, в связи с чем может быть рекомендована широкому кругу врачей.

М. Н. Солун (Саратов)