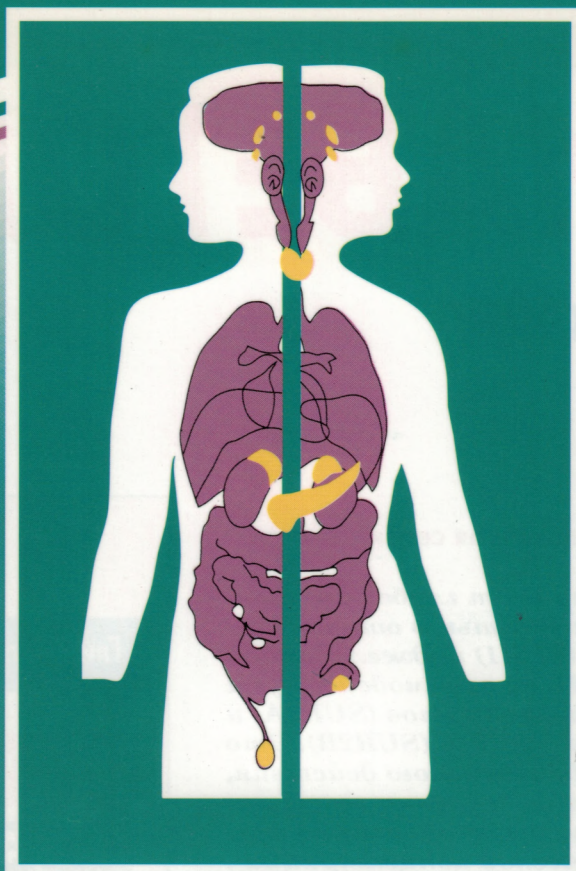




3
1753957

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.2003

Том 49

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. А. Малеева*

Сдано в набор 06.06.2003.
Подписано в печать 16.07.2003.
Формат 60 × 88¹/₈.
Печать офсетная.
Печ. л. 8,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 8,82.
Усл. кр.-отт. 13,72.
Уч.-изд. л. 12,45.
Заказ 1164.

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

E-mail: meditsina@mtu-net.ru
WWW страница: www.medlit.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. № 5. 1—64.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 49

сентябрь—октябрь

5 • 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)



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2003

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Косарева О. В. Минеральная плотность костной ткани и кальций-фосфорный обмен у больных сахарным диабетом типа 1 3
- Бондарь И. А., Климонтов В. В., Королева Е. А., Желтова Л. И. Суточная динамика артериального давления у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией 5
- Сивовус Г. И. Новые подходы к лечению диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков. 11
- Гончаров Н. П., Корякин М. В., Кацыя Г. В., Колесникова Г. С., Добрачева А. Д., Тодуа Т. Н. Содержание лептина, C_{19} , C_{21} -стероидных гормонов и инсулина в крови у мужчин с нарушениями репродуктивной функции 17
- Бородина О. В., Одуд Е. А., Тимофеев А. В., Касаткина Э. П. Особенности секреции лептина у детей и подростков с ожирением 20
- Фадеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин — носительниц антител к тиреоидной пероксидазе. 23
- Киселева Е. В., Самсонова Л. Н., Ибрагимова Г. В., Рябых А. В., Касаткина Э. П. Транзиторный неонатальный гипотиреоз: тиреоидный статус детей в анамнезе 30
- Киричук В. Ф., Арефьев Ф. Г. Активность тромбоцитов у больных гипер- и гипопаратиреозом 32
- Васина Л. В., Митрейкин В. Ф., Петрищев Н. Н. Гемостатические свойства эндотелия при диффузном токсическом зобе. 39
- Родионова Т. И., Костенко М. А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба 42

В помощь практическому врачу

- Ильин А. А., Румянцев П. О., Исаев П. А., Медведев В. С., Втюрин Б. М., Дроздовский Б. Я., Гарбузов П. И. Спорадический и семейный варианты медуллярного рака щитовидной железы 45

Экспериментальная эндокринология

- Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Смирнов Д. С., Шип С. А., Борисенков А. В. Снижение чувствительности к глюкокортикоидам как фактор стрессогенных сдвигов активности моноаминоксидазы, перекисного окисления липидов и поведения у крыс 48

Обзор

- Двойнишникова О. М., Суркова Е. В., Дробизhev М. Ю., Анциферов М. Б. Факторы эффективности обучения больных сахарным диабетом 51

Современные проблемы медицинской науки

- Фадеев В. В., Леонов В. П., Реброва О. Ю., Мельниченко Г. А. Доказательная медицина и отечественная медицинская наука 55
- От редколлегии 61

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Kosareva O. V. Bone mineral density and calcium-phosphorus metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus 3
- Bondar I. A., Klimontov V. V., Korolyova Ye. A., Zheltova L. I. Daily blood pressure variations in patients with type 1 diabetes mellitus and nephropathy 5
- Sivovus G. I. New approaches to treating diabetic peripheral polyneuropathy in children and adolescents 11
- Goncharov N. P., Koryakin M. V., Katsiya G. V., Kolesnikova G. S., Dobracheva A. D., Todua T. N. Blood levels of leptin, steroid hormones C_{19} , C_{21} , and insulin in males with impaired reproductive function 17
- Borodina O. V., Odud Ye. A., Timofeyev A. V., Kasatkina E. P. Specific features of leptin secretion in children and adolescents with obesity 20
- Fadeyev V. V., Lesnikova S. V., Melnichenko G. A. Thyroid function in pregnant females carrying thyroid peroxidase antibodies 23
- Kiseleva Ye. V., Samsonova L. N., Ibragimova G. V., Ryabikh A. V., Kasatkina E. P. Transient neonatal hypothyroidism: Children's history of thyroid status 30
- Kirichuk V. F., Arefyev F. G. Platelet activity in patients with hyper- and hypoparathyroidism 32
- Vasina L. V., Mitreikin V. F., Petrishchev N. N. Endothelial hemostatic properties in diffuse toxic goiter 39
- Rodionova T. I., Kostenko M. A. Altered lipid peroxidation and antioxidative plasma activity in patients with severe diffuse toxic goiter 42

Guidelines for the Practitioner

- Ilyin A. A., Rumyantsev P. O., Isayev P. A., Medvedev V. S., Vtyurin B. M., Drozdovsky B. Ya., Garbuzov P. I. Sporadic and familial types of medullary thyroid carcinoma 45

Experimental Endocrinology

- Volchegorsky I. A., Tselikman V. E., Smirnov D. S., Ship S. A., Borisenkov A. V. Decreased glucocorticoid sensitivity as a factor of stressogenic shifts in the activity of monoamine oxidase, lipid peroxidation, and behavior in rats 48

Review of Literature

- Dvoishnikova O. M., Surkova Ye. V., Drobizhev M. Yu., Antsiferov M. B. Factors of educational efficiency in patients with diabetes mellitus 51

Current Problems of Medical Science

- Fadeyev V. V., Leonov V. P., Rebrova O. Yu., Melnichenko G. A. Evidence-based medicine 55

ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова
Центральная научная
медицинская библиотека

753954

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© О. В. КОСАРЕВА, 2003

УДК 616.379-008.64-06:616.71-007.234]-018.4-073.175

О. В. Косарева

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Н. И. Вербовая) Самарского государственного медицинского университета

С целью оценки минеральной плотности костной ткани при сахарном диабете типа 1 (СД1) методом ультразвуковой денситометрии обследовано 96 больных СД (44 мужчины и 51 женщина; средний возраст 35,2 года) и 65 лиц контрольной группы, сходной с больными по полу и возрасту. Исследовали также показатели кальций-фосфорного обмена. Полученные результаты свидетельствуют о том, что остеопения и остеопороз являются осложнениями СД1, и частота их развития зависит от степени компенсации СД, а у женщин — и от его длительности. Патогенез снижения минеральной плотности костной ткани при СД1 связан с разобщением процессов костного ремоделирования — усилением резорбции костной ткани и снижением процессов костного формирования.

Bone mineral density (BMD) and calcium-phosphorus metabolism were studied in 96 patients (44 males and 51 females; mean age 35.2 years) with type 1 diabetes mellitus (DM-1) and 65 individuals (controls) matched by sex and gender were examined. The findings suggest that osteopenia and osteoporosis are complications of type 1 diabetes mellitus and their incidence depends on the degree of DM compensation and, in females, on its duration. The pathogenesis of decreased BMD in DM-1 is associated with dissociation of bone remodeling processes, such as enhanced bone tissue resorption and reduced bone formation.

Проблема остеопороза в связи с его широкой распространенностью, тяжестью осложнений, часто приводящих к инвалидизации и даже смерти больных, высокой стоимостью лечения и профилактики в 90-е годы XX века вышла по значимости на 4-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (СД) [3, 4, 7, 8, 11–13].

В современной классификации остеопороза [5, 9] к группе вторичных остеопорозов, связанных с заболеваниями эндокринной системы, относится и остеопороз при СД типа 1 (СД1). Однако исследований, посвященных этому вопросу, явно недостаточно [5, 6].

Целью исследования явились оценка состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ), показателей ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных СД1, повышение эффективности диагностики остеопороза при этом заболевании.

Материалы и методы

Обследовано 95 больных СД1: 44 мужчины в возрасте $34,2 \pm 2,1$ года с длительностью заболевания $9,8 \pm 1,6$ года и 51 женщина в возрасте $35,8 \pm 1,9$ года с длительностью заболевания $13,2 \pm 1,8$ года, а также 65 человек контрольной группы: 32 мужчины и 33 женщины в возрасте $35,3 \pm 0,9$ года.

У обследованных больных были выявлены следующие осложнения СД: у 89 (93,7%) — диабетический гепатоз, у 88 (92,6%) — ангиопатия и нейропатия нижних конечностей, из них у 12 (12,6%) с трофическими нарушениями кожи (больных с синдромом диабетической стопы в исследуемую группу

пу не включали, у 83 (87,4%) — простая ретинопатия, у 11 (11,6%) — пролиферативная ретинопатия. У 49 пациентов с СД1 была обнаружена диабетическая нефропатия: I стадии — у 27 (28,4%), II стадии — у 22 (23,1%). Пациентов с III стадией нефропатии в опытную группу не включали. У 3 (5,9%) пациенток в возрасте 43–44 лет была ранняя менопауза, а у 14 (27,4%) — нарушения по типу гипо- и опсоменорей.

Методом ультразвуковой денситометрии оценивали Stiffness — аналог МПКТ ("Achilles+", Lunar, США). Основными показателями, характеризующими МПКТ, по данным денситометрического исследования, являются индексы T и Z. Результаты выражают в единицах стандартного отклонения (SD) к соответствующей норме.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностику остеопороза проводили на основании индекса T: за норму принимали отклонения менее чем на 1 SD, т. е. выше чем $-1SD$; значения меньше $-1SD$, но больше $-2,5SD$ оценивали как остеопению, значения индекса T меньше $-2,5SD$ — как остеопороз.

Показатели кальций-фосфорного обмена оценивали по концентрации общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови, а также по уровню их экскреции с мочой натошак по отношению к экскреции креатинина (Кр). О состоянии формирования костной ткани судили по активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержанию остеокальцина (ОК) в сыворотке крови, об уровне резорбции костной ткани — по содержанию оксипролина (ОПР) в моче по отношению к экскреции Кр.

Исследовали также уровни паратгормона (ПТГ), тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Известно, что дефицит половых гормонов существенно влияет на МПКТ и ее метаболизм [2, 10], поэтому у части больных СД и лиц контрольной группы определяли уровень ФСГ и ЛГ, а у мужчин — и тестостерона. Отсутствие достоверных различий уровня ЛГ, ФСГ у женщин и ЛГ, ФСГ, тестостерона у мужчин, больных СД1 и лиц контрольной группы этого же возраста позволяет, по нашему мнению, исключить дополнительное влияние этой группы гормонов на МПКТ.

Анализ данных денситометрических исследований показал, что при СД1 снижение МПКТ (табл. 1) было обнаружено у 64,2% больных, причем у мужчин и женщин практически с одинаковой частотой (63,6 и 64,7%), в контрольной группе снижение МПКТ было выявлено в 20% случаев (у 21,2% женщин и 18,7% мужчин). Таким образом, при СД1 остеопороз и остеопения выявляются в 3,2 раза чаще, чем у лиц контрольной группы аналогичного возраста.

Оказалось, что нет достоверной зависимости между возрастом больных и степенью снижения МПКТ как у мужчин, так и у женщин ($r = 0,3$; $p > 0,05$). В группе больных мужчин не выявлено также связи между снижением МПКТ и длительностью заболевания ($r = 0,2$; $p > 0,05$). В то же время у больных женщин такая связь имеется: чем длительнее заболевание, тем значительнее снижается МПКТ ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

Для анализа показателей кальций-фосфорного обмена (табл. 2) больные СД были разделены на 3 группы в зависимости от МПКТ: с нормальной МПКТ, остеопенией и остеопорозом.

В группе больных с нормальной МПКТ показатели кальция, фосфора, ЩФ и ОК в крови у мужчин и женщин практически не отличались от показателей контрольной группы. В то же время экскреция ОПР и кальция по отношению к экскреции Кр у женщин в отличие от мужчин повышается достоверно, что свидетельствует об усилении резорбции у женщин еще при нормальной МПКТ.

Таблица 1

МПКТ у больных СД

Группа обследованных	Пол	Число обследованных	Частота изменений МПКТ, %			
			нормальная МПКТ	osteopения	osteoporоз	пониженная МПКТ
Контрольная	М.	32	81,3	18,7	—	18,7
	Ж.	33	78,8	21,2	—	21,2
	Всего...	65	80,0	20,0	—	20,0
Больные СД1	М.	44	36,4	40,9	22,7	63,6
	Ж.	51	35,3	43,1	21,6	64,7
	Всего...	95	35,8	42,1	22,1	64,2

Таблица 2

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма у больных СД1 ($M \pm m$)

Группа обследованных	Пол	Число обследованных	ПТГ, пг/л	Са крови, ммоль/л	Р крови, ммоль/л	Са/Кр	Р/Кр	ЩФ, МЕд/л	ОК, МЕд/л	ОПР/Кр	Т (SD)	Z (SD)
Контрольная	М.	18	12,0 ± 1,5	2,08 ± 0,01	0,82 ± 0,01	0,07 ± 0,003	0,45 ± 0,01	52,7 ± 1,1	22,3 ± 0,8	0,64 ± 0,07	0,68 ± 0,16	1,15 ± 0,14
	Ж.	10	14,0 ± 1,4	2,07 ± 0,01	0,83 ± 0,02	0,07 ± 0,003	0,52 ± 0,03	49,3 ± 0,6	19,7 ± 0,9	0,55 ± 0,03	0,49 ± 0,14	0,93 ± 0,13
СД1, нормальная МПКТ	М.	13	20,9 ± 2,8	2,03 ± 0,03	0,90 ± 0,05	0,07 ± 0,004	0,48 ± 0,02	60,3 ± 3,1	19,1 ± 1,2	1,04 ± 0,18	0,37 ± 0,19	0,95 ± 0,12
	Ж.	13	< 0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СД1, остеопения	М.	17	17,2 ± 1,0	2,07 ± 0,01	0,89 ± 0,03	0,11 ± 0,007	0,56 ± 0,03	59,6 ± 4,2	19,2 ± 1,0	1,32 ± 0,12	0,31 ± 0,12	0,90 ± 0,16
	Ж.	16	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05
СД1, остеопороз	М.	10	17,6 ± 1,7	1,89 ± 0,03	1,10 ± 0,03	0,19 ± 0,01	0,52 ± 0,01	65,4 ± 3,5	15,5 ± 1,7	1,51 ± 0,14	-1,63 ± 0,07	-0,77 ± 0,08
	Ж.	16	< 0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
СД1, все больные	М.	40	19,4 ± 0,9	1,94 ± 0,01	1,09 ± 0,05	0,20 ± 0,02	0,57 ± 0,04	71,0 ± 2,6	16,4 ± 1,5	2,32 ± 0,13	-1,53 ± 0,07	-0,86 ± 0,09
	Ж.	35	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	М.	10	16,1 ± 0,9	1,94 ± 0,07	1,60 ± 0,12	0,19 ± 0,02	0,57 ± 0,05	96,8 ± 9,6	14,2 ± 1,3	1,65 ± 0,16	-3,55 ± 0,18	-3,00 ± 0,22
	Ж.	6	< 0,02	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	М.	40	17,2 ± 0,8	1,92 ± 0,04	1,26 ± 0,11	0,18 ± 0,01	0,55 ± 0,02	75,8 ± 3,5	14,0 ± 1,2	1,63 ± 0,12	-3,07 ± 0,11	-2,47 ± 0,21
	Ж.	35	< 0,1	< 0,05	< 0,02	< 0,01	> 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	М.	40	15,4 ± 1,9	1,95 ± 0,03	1,16 ± 0,05	0,15 ± 0,02	0,52 ± 0,02	71,6 ± 4,2	16,5 ± 1,4	1,39 ± 0,16	-1,51 ± 0,14	-0,85 ± 0,15
	Ж.	35	> 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,001
	М.	40	22,5 ± 2,2	1,98 ± 0,02	1,04 ± 0,06	0,16 ± 0,01	0,56 ± 0,03	67,9 ± 3,5	16,0 ± 1,1	1,74 ± 0,12	-1,21 ± 0,11	-0,51 ± 0,14
	Ж.	35	< 0,01	< 0,02	< 0,02	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. р — достоверность различий с контрольной группой.

Согласно полученным данным, при СД1 (на фоне остеопении и остеопороза) уменьшается содержание кальция в крови и увеличивается его экскреция по отношению к экскреции Кр, т. е. происходит потеря кальция. Содержание же фосфора в крови увеличивается при неизменной его экскреции. Выявлено уменьшение содержания ОК в крови. Это означает, что происходит угнетение процессов костеобразования. Одновременно значительно и достоверно увеличивались и процессы резорбции костной ткани, о чем свидетельствовало повышение экскреции ОПР и кальция по отношению к экскреции Кр. Процесс резорбции костной ткани, по нашим данным, был более выражен у женщин.

Таким образом, при СД1 одновременно происходит угнетение процессов костеобразования и усиление резорбции костной ткани.

В этих процессах существенную роль играет ПТГ, значительное и достоверное увеличение уровня которого выявлено в наших исследованиях. Его динамика отражает повышенный уровень метаболизма костной ткани при СД1, реализацию его костно-резорбирующего действия. Оно опосредовано через остеобласты, которые отвечают как за стимуляцию костного формирования, так и за активацию остеокластов.

Анализ денситометрических и биохимических показателей больных СД1 в зависимости от степени его компенсации показал наличие прямой корреляции между степенью компенсации СД и снижением МПКТ ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Снижение активности остеобластов, ведущее к дефициту костеобразования, подтверждается уменьшением содержания ОК — наиболее специфического маркера костеобразования [1]. Выявленные нами снижение содержания кальция в крови, увеличение его выделения с мочой, усиленная экскреция ОПР по отношению к экскреции Кр свидетельствуют об усилении костной резорбции.

Выводы

1. Снижение МПКТ является осложнением СД1 и встречается достоверно чаще, чем в общей популяции, зависит от степени компенсации заболевания, а у женщин — и от его длительности.

2. В основе нарушений МПКТ лежит разобщение процессов костного ремоделирования — преобладание процессов резорбции костной ткани за счет ее усиления над процессами костного формирования вследствие угнетения последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С., Чечурин Р. Е., Рубин М. П. // Тезисы лекций и докл. третьего Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб, 2000. — С. 102.
2. Вакс В. В. // Тезисы лекций и докл. третьего Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб, 2000. — С. 99–101.
3. Дедов И. И., Марова Е. И., Рожинская Л. Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения: Метод. пособие для врачей. — М., 1999.
4. Демидова И. Ю., Глипкина И. В., Перфилова А. Н. // Доказательная медицина. — 2000. — № 5. — С. 211–215.
5. Марова Е. И. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 8–12.
6. Марова Е. И. // Тезисы лекций и докл. третьего Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб, 2000. — С. 46–47.
7. Насонов Е. Л. // Рус. мед. журн. — 1999. — № 8. — С. 377–384.
8. Насонова В. А. // Тезисы лекций и докл. третьего Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб, 2000. — С. 34–35.
9. Родионова С. С., Рожинская Л. Я. Остеопороз: патогенез, диагностика, лечение: Практическое пособие для врачей. — М., 1997.
10. Сметник В. П. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 2. — С. 21–24.
11. Спиртус Т. В., Михайлов Е. Е., Беневолинская Л. И. // Клин. ревматол. — 1997. — № 3. — С. 31–36.
12. Chishlles S. R., Shireman T., Wallace R. // Bone. — 1994. — Vol. 15. — P. 377–386.
13. Cooper C. // Br. J. Rheumatol. — 1990. — Vol. 30, N 2. — P. 135–137.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64-06:616.61]-07:616.1-008.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Е. А. Королева, Л. И. Желтова

СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 С НЕФРОПАТИЕЙ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии, Новосибирская областная клиническая больница

С целью изучения взаимосвязи между показателями системной гемодинамики, альбуминурией и автономной дисфункцией у больных сахарным диабетом типа 1 (СД1), не имеющих явной нефропатии, мы обследовали в условиях клиники 55 больных. У 29 пациентов была нормальная экскреция альбумина с мочой (ЭАМ), 26 больных имели микроальбуминурию. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли осциллометрическим методом. Среднесуточные, средние дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД были достоверно выше у больных СД1 с микроальбуминурией по сравнению с пациентами с нормальной ЭАМ. Частота и выраженность автономной нейропатии (по результатам стандартных вегетативных кардиоваскулярных тестов) также была выше у больных с

To study a relationship between systemic hemodynamic parameters, albuminuria, and autonomic dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus (DM-1) without obvious nephropathy, the authors examined 55 patients in the inpatient setting. Twenty-nine patients had a normal urinary albumin excretion (UAE), 26 patients had microalbuminuria. 24-hour blood pressure monitoring (24-h BPM) was oscillometrically made. The average daily, average diurnal and nocturnal values of systolic and diastolic blood pressure (BP) were significantly higher in DM-1 patients with microalbuminuria than in those with normal UAE. Routine autonomic cardiovascular tests showed that the incidence and severity of autonomic neuropathy were also higher in patients with microalbuminuria. Arterial hypertension (AH) diagnosed in compliance with the 24-h BPM criteria was detected

микроальбуминурией. Артериальная гипертензия (АГ), диагностированная в соответствии с критериями СМАД, выявлена у 17,2% больных СД1 с нормальной ЭАМ и у 42,3% больных с микроальбуминурией. Частота АГ по данным СМАД в 1,7 раза превышала частоту АГ по данным разовых измерений АД. Характерной особенностью циркадного ритма гемодинамики у пациентов с СД1 была низкая степень ночного снижения АД. 37,9% больных с нормоальбуминурией и 61,5% больных с микроальбуминурией не имели нормального ($\geq 10\%$) снижения АД ночью. С помощью пошагового регрессионного анализа установлено, что нарушения системной гемодинамики у больных СД1, не имеющих явной нефропатии, связаны с альбуминурией, автономной дисфункцией и качеством гликемического контроля.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых последствий сахарного диабета (СД), резко снижающее качество и продолжительность жизни больных. Особенностью течения ДН является длительный бессимптомный период: клинические признаки появляются лишь при выраженном и практически необратимом поражении почек. В связи с этим особую актуальность имеет изучение доклинических стадий и факторов риска этого осложнения.

К числу наиболее важных механизмов, ускоряющих развитие ДН, относится артериальная гипертензия (АГ) [2]. Повышение артериального давления при СД типа 1 (СД1), как правило, выявляется на стадии выраженной нефропатии. Вместе с тем имеются данные [4, 7–9] о том, что показатели гемодинамики при СД1 могут меняться еще до развития явной ДН, на стадии микроальбуминурии и даже при нормальной экскреции альбумина с мочой (ЭАМ). Предполагают, что к развитию этих изменений имеет отношение дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) [14, 16]. Другие исследователи считают, что для больных СД1 без нефропатии изменения системной гемодинамики нехарактерны [19]. Недостаточная изученность и противоречивость данных о ранних гемодинамических изменениях при СД1 и их взаимосвязи с состоянием почек и ВНС явилось поводом для проведения данного исследования.

Для оценки системной гемодинамики мы применили метод суточного мониторирования АД (СМАД). К числу его несомненных преимуществ относятся возможность анализа АД в разное время суток, в том числе в период сна, а также высокая воспроизводимость получаемых данных. Установлено, что показатели СМАД в большей степени, чем результаты разовых измерений, коррелируют со степенью поражений органов-мишеней АГ и, следовательно, более информативны для прогноза [3].

Цель работы состояла в изучении суточных показателей системной гемодинамики по данным СМАД у больных СД1 без явной ДН в зависимости от наличия микроальбуминурии и диабетической автономной нейропатии (ДАН).

Материалы и методы

Характеристика пациентов. Исследование проведено у 55 больных СД1 — 25 мужчин и 30 женщин от 16 до 49 лет (средний возраст $28,8 \pm 6,9$ года), госпитализированных в отделение эндокрино-

in 17.2% of the DM-1 patients with normal UAE and in 42.3% of the patients with microalbuminuria. According to the data of 24-h BPM, the incidence of arterial hypertension was 1.7 times as high as that evidenced by single BP measurements. The specific feature of circadian hemodynamic variations in patients with DM-1 was a low nocturnal BP decrease. 37.9% of the patients with normoalbuminuria and 61.5% of the patients with microalbuminuria had no normal ($\geq 10\%$) nocturnal BP lowering. Stepwise regression analysis has ascertained that in patients with DM-1 without obvious nephropathy, systemic hemodynamic disorders are associated with albuminuria, autonomic dysfunction, and glycemic monitoring quality.

логии Новосибирской областной клинической больницы. В исследование не включали больных, имевших следующие признаки (критерии исключения): 1) протеинурию более 0,3 г/сут; 2) инфекцию мочевыводящих путей; 3) патологию почек недиабетического генеза; 4) АГ, возникшую до дебюта СД; 5) расстройства ночного сна.

Длительность СД составила в среднем $7,3 \pm 4,4$ года, варьируя от 3 мес до 23 лет. Большинство пациентов (47 человек) находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Средний уровень гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) составил $13,3 \pm 2,5\%$ (хроматографический метод; наборы "Диабет-Тест" АО "Фосфосорб", Россия; норма 4–8%). Больных с кетоацидозом среди обследованных не было.

В основную группу вошли больные с микроальбуминурией (ДН₁, 26 человек). Группу сравнения составили пациенты с нормальной ЭАМ (ДН₀, 29 человек). Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1. Больные с начинающейся ДН в среднем оказались старше и имели более высокое САД. Длительность СД и показатели углеводного обмена (гликемия, $Hb A_{1c}$ у этих больных также были несколько выше, хотя различия не достигли степени статистической значимости. АГ по данным разовых регистраций "офисного" АД была зафиксирована у 3 пациентов группы ДН₀ и у 6 па-

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика больных СД1 с нормальной ЭАМ (ДН₀) и с микроальбуминурией (ДН₁)

Показатель	Группа больных		p
	ДН ₀ (n = 29)	ДН ₁ (n = 26)	
Пол, мужчины/женщины	14/15	11/15	—
Возраст, годы	$26,4 \pm 8,9$	$31,6 \pm 9,9$	0,04
Длительность СД, годы	$6,8 \pm 6,6$	$7,9 \pm 5,0$	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	$21,6 \pm 2,1$	$22,8 \pm 2,4$	нд
$Hb A_{1c}$, %	$12,7 \pm 3,9$	$14,0 \pm 3,4$	нд
Гликемия среднесуточная, ммоль/л	$8,4 \pm 2,9$	$10,3 \pm 3,7$	нд
"Офисное" АД ¹ , мм рт. ст.:			
САД	$115,0 \pm 8,8$	$124,8 \pm 6,4$	< 0,001
ДАД	$76,6 \pm 9,2$	$78,5 \pm 7,1$	нд

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: p — достоверность различий между группами; нд — недостоверно. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД. ¹АД по данным разовых измерений.

циентов группы ДН₁. 5 больных получали терапию ингибиторами АПФ (эналаприл); в этих случаях препарат отменяли не менее чем за 1 сут до проведения СМАД. 5 больных основной группы и 6 больных группы сравнения являлись курильщиками.

Методика СМАД. Мониторирование АД осуществляли осциллометрическим методом на аппарате "Tonoport IVa" фирмы "Marquette HELIGE" (Германия). Измерения проводили с 30-минутными интервалами. Мониторирование проводили не ранее 5-го дня пребывания в стационаре, во время исследования не выполняли никаких инвазивных процедур, за исключением привычных инъекций инсулина и забора крови на анализы. Обследуемые вели дневник активности, что позволило анализировать показатели СМАД с учетом индивидуально-го времени отхода ко сну и пробуждения. Оценивали следующие показатели СМАД: среднее САД и ДАД за сутки, день и ночь, максимальное САД и ДАД в течение дня и ночи, индекс времени АГ (процент измерений, превышающих 135/85 мм рт. ст. днем и 120/75 мм рт. ст. ночью¹), вариабельность АД (стандартное отклонение от средних показателей за сутки, день и ночь), суточный индекс АД (процентное отношение разности среднего дневного и ночного АД к среднему дневному АД), среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также показатель двойного произведения (произведение среднего АД на среднюю ЧСС) в дневные и ночные часы.

Диагностика ДАН. Для выявления недостаточности парасимпатической иннервации использовали стандартные ЭКГ-тесты: пробу Вальсальвы и пробу с глубоким дыханием. Недостаточность симпатической иннервации выявляли по ортостатической пробе. Диагноз ДАН считали достоверным при положительном результате по 2 или 3 пробам.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. Нормальность распределения устанавливали по критерию Шапиро—Уилкса, достоверность различий — по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Взаимосвязь показателей СМАД с другими клиническими и лабораторными характеристиками пациентов оценивали с помощью пошагового регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Суточная динамика АД у больных с нормальной ЭАМ и микроальбуминурией. Анализ результатов СМАД у пациентов с различным уровнем альбуминурии показал, что больные СД1 с начинающейся ДН имеют более высокие среднесуточные, дневные и ночные показатели САД и ДАД по сравнению с больными с нормальной ЭАМ (табл. 2). Максимальное ночное ДАД у пациентов, имеющих микроальбуминурию, также оказалось более высоким.

Таблица 2

Результаты СМАД у больных СД1 с нормальной ЭАМ (ДН₀) и с микроальбуминурией (ДН₁)

Показатель	Группа больных		p
	ДН ₀ (n = 29)	ДН ₁ (n = 26)	
АД среднее, мм рт. ст.			
САД:			
с	114,5 ± 10,6	121,1 ± 11,2	0,03
д	115,8 ± 11,8	122,6 ± 12,3	0,04
н	108,8 ± 12,0	116,6 ± 13,2	0,04
ДАД:			
с	74,5 ± 6,7	80,1 ± 7,1	0,005
д	75,9 ± 6,6	81,3 ± 6,9	0,005
н	69,2 ± 8,8	75,5 ± 7,6	0,008
АД максимальное, мм рт. ст.			
САД:			
д	143,0 ± 16,2	145,9 ± 16,6	нд
н	128,5 ± 16,0	133,2 ± 16,6	нд
ДАД:			
д	93,7 ± 10,2	99,1 ± 10,2	нд
н	82,1 ± 12,8	89,4 ± 12,9	0,04
Индекс времени АГ, %			
САД:			
д	10,0 ± 11,3	15,2 ± 14,7	нд
н	18,1 ± 28,7	33,7 ± 34,4	нд
ДАД:			
д	22,6 ± 19,2	34,8 ± 20,4	0,03
н	22,5 ± 23,5	41,3 ± 22,8	0,004
Вариабельность АД, мм рт. ст.			
САД:			
д	10,9 ± 2,7	10,9 ± 3,5	нд
н	10,6 ± 3,5	11,2 ± 5,8	нд
ДАД:			
д	9,0 ± 2,7	8,9 ± 3,9	нд
н	8,2 ± 2,7	8,0 ± 2,8	нд

Примечание. Здесь и в табл. 4: с — показатели в течение суток, д — в течение дня, н — в течение ночи.

Процент измерений, при которых АД было выше нормативных показателей (индекс времени АГ), у этих больных имел тенденцию к возрастанию. Статистически значимые межгрупповые различия по индексу времени АГ обнаружены при анализе ДАД в дневные и ночные часы.

При комплексной оценке результатов СМАД показатели, характерные для систоло-диастолической гипертензии, обнаружены у 2 (6,9%) больных СД1 с нормальной экскрецией альбумина и у 6 (23,1%) — с микроальбуминурией. Изолированная диастолическая гипертензия выявлена у 3 (10,3%) пациентов с нормоальбуминурией и у 5 (19,2%) — с повышенной ЭАМ. Таким образом, частота АГ составила 17,2% при нормальной ЭАМ и 42,3% при наличии микроальбуминурии. Суммарная частота АГ по результатам СМАД оказалась в 1,7 раза выше, чем распространенность АГ по данным разовых регистраций АД. У 1 пациентки с нормальной ЭАМ и у 1 больной с микроальбуминурией, у которых при разовых измерениях АД оказывалось в пределах 130—150/80—100 мм рт. ст., выявлена нормальная картина при СМАД, что позволило

¹Согласно рекомендациям JNC-VI (1997 г.).

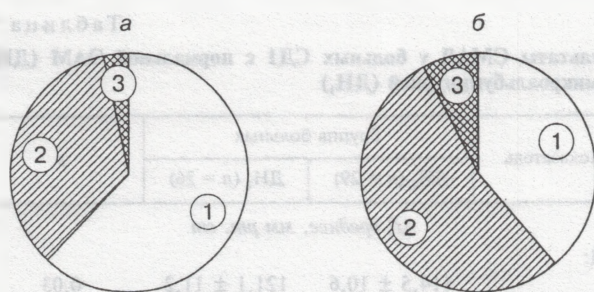


Рис. 1. Частота (в %) суточных профилей АД среди больных СД1 с нормальной ЭАМ (а) и с микроальбуминурией (б).

Здесь и на рис. 2: 1 — dipper; 2 — non-dipper; 3 — night-peaker.
а: 1 — 62,1%; 2 — 34,5%; 3 — 3,4%; б: 1 — 38,5%; 2 — 53,8%; 3 — 7,7%.

рассматривать данные случаи как вероятную "гипертензию белого халата".

Средние показатели вариабельности АД у обследованных пациентов находились в пределах нормы и не различались у больных с нормальной и повышенной ЭАМ (см. табл. 2)¹. Увеличенные индивидуальные значения вариабельности САД зафиксированы у 4 пациентов группы ДН₀ (13,8%) и у 4 (15,4%) — группы ДН₁, ДАД — у 3 (13,8%) и 1 (3,8%) пациента соответственно.

Известно, что в норме колебания АД имеют двухфазный ритм с ночным снижением АД, составляющим 10—22% от дневных показателей. Лиц с таким суточным типом АД принято называть "dipper". Пациентов с недостаточным (менее 10%) снижением АД в ночное время обозначают как "non-dipper", а лиц, у которых средние ночные показатели превышают среднедневные, — как "night-peaker". Из 55 обследованных нами больных суточный профиль типа dipper наблюдался только в 28 (50,9%) случаях. 11 (37,9%) больных с нормоальбуминурией и 16 (61,5%) больных с микроальбуминурией не имели адекватного снижения АД ночью, т. е. относились к типам non-dipper или night-peaker (рис. 1). Средняя разность между ночным и дневным САД составила $-6,1 \pm 5,0\%$ в группе ДН₀ и $-2,9 \pm 5,9\%$ в группе ДН₁ ($p = 0,03$), разность между дневным и ночным ДАД $-8,7 \pm 9,1$ и $-6,2 \pm 5,9\%$ соответственно ($p > 0,05$).

¹Вариабельность АД считают повышенной, если она превышает хотя бы за один период времени нормальные показатели: для САД 15,5 мм рт. ст. днем и 14,8 мм рт. ст. ночью, для ДАД 13,3 мм рт. ст. днем и 11,3 мм рт. ст. ночью [3].

Обнаружена тенденция к более высоким значениям средней ночной ЧСС у больных СД с начинающейся ДН по сравнению с пациентами с нормоальбуминурией ($77,5 \pm 5,1$ и $75,4 \pm 3,5$ в минуту соответственно; $p > 0,05$). Показатель двойного произведения, характеризующий суммарную нагрузку на сердечно-сосудистую систему, в ночные часы также был выше у больных с ДН (6925 ± 809 и 6268 ± 841 усл. ед.; $p = 0,005$). В дневные часы разница по этим показателям оказалась незначительной ($p > 0,05$).

Взаимосвязь суточной динамики АД с наличием ДАН и другими показателями. По результатам стандартных вегетативных тестов ДАН обнаружена у 11 (37,9%) больных с нормоальбуминурией и у 18 (73,1%) — с начинающейся ДН. Как видно из табл. 3, показатели вегетативной иннервации были хуже у пациентов с повышенной ЭАМ. Снижение САД на 30 мм рт. ст. и более в ортостазе (ортостатическая гипотония) выявлено у 2 больных с ДН₀ и у 6 (26,1%) — с ДН₁.

Сравнение результатов СМАД у больных с ДАН и у пациентов, не имевших автономной нейропатии, позволило установить ряд различий (табл. 4). Все показатели САД (среднее, максимальное АД и индекс времени гипертензии в дневные и ночные часы) у больных с автономной дисфункцией оказались выше. Показатели ДАД, кроме индекса времени АГ ночью, не обнаружили различий. Достоверно более высокие показатели двойного произведения в ночные часы выявлены у больных с ДАН (7080 ± 847 усл. ед.; при отсутствии ДАН — 6342 ± 822 усл. ед.; $p = 0,002$). Частота профиля non-dipper среди пациентов с ДАН была в 3,4 раза выше (рис. 2). Степень ночного снижения АД у этих больных оказалась меньше (САД: $-2,2 \pm 5,5\%$, ДАД: $-6,0 \pm 6,5\%$; в группе больных без ДАН: $-7,2 \pm 5,8\%$, $p = 0,02$ и $-9,2 \pm 6,7\%$, $p > 0,05$ соответственно).

Взаимосвязь показателей СМАД и других клинико-лабораторных характеристик больных оценивали с помощью пошагового регрессионного анализа. В качестве независимых переменных использовали пол, возраст, индекс массы тела, курение, длительность СД, уровень Hb A_{1c}, наличие микроальбуминурии и автономной нейропатии, в качестве зависимых — показатели СМАД. Установлено, что показатели "мониторного" АД у больных СД1 на 26—58% (скорректированные коэффициенты детерминации r^2 от 0,26 до 0,58) объясняются наличием ДАН, микроальбуминурии, качеством гли-

Таблица 3

Результаты стандартных вегетативных тестов у больных СД1 с нормальной ЭАМ (ДН₀) и с микроальбуминурией (ДН₁)

Показатель	Группа больных		p
	ДН ₀ (n = 29)	ДН ₁ (n = 26)	
Проба Вальсальвы ($R - R_{\max}/R - R_{\min}$)	$1,35 \pm 10,6$ (7)	$1,25 \pm 11,9$ (12)	нд
Проба с глубоким дыханием (разница ЧСС на вдохе и на выдохе, в минуту)	$15,0 \pm 8,2$ (12)	$9,3 \pm 7,1$ (17)	0,008
Ортостатическая проба (снижение САД при вставании, мм рт. ст.)	$8,2 \pm 8,1$ (4)	$15,4 \pm 10,3$ (9)	0,005

Примечание. В скобках — число больных с патологическим результатом пробы; нормативные показатели: проба Вальсальвы — $\geq 1,21$, проба с глубоким дыханием — ≥ 15 в минуту, ортостатическая проба — ≤ 10 мм рт. ст. [1].

Таблица 4

Результаты СМАД у больных СД1 в зависимости от наличия ДАН

Показатель	Группа больных		p
	без ДАН (n = 26)	с ДАН (n = 29)	
АД среднее, мм рт. ст.			
САД:			
с	114,2 ± 10,8	120,7 ± 10,5	0,03
д	115,6 ± 11,7	122,2 ± 10,8	0,04
н	109,2 ± 12,4	116,2 ± 12,1	0,04
ДАД:			
с	75,5 ± 7,0	78,6 ± 5,7	нд
д	77,2 ± 7,1	80,1 ± 5,9	нд
н	70,5 ± 9,8	74,4 ± 6,6	нд
АД максимальное, мм рт. ст.			
САД:			
д	139,3 ± 15,6	149,2 ± 14,9	0,02
н	124,7 ± 16,4	136,6 ± 16,6	0,01
ДАД:			
д	95,9 ± 10,4	97,1 ± 10,2	нд
н	83,3 ± 13,3	88,2 ± 12,0	нд
Индекс времени АД, %			
САД:			
д	7,3 ± 8,4	17,3 ± 16,4	0,007
н	12,7 ± 27,6	37,1 ± 33,5	0,005
ДАД:			
д	25,0 ± 19,2	32,8 ± 20,4	нд
н	23,9 ± 25,5	40,1 ± 25,8	0,02

кемического контроля и полом пациента (проследивалась тенденция к большему САД у мужчин). Влияния остальных факторов выявить не удалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели системной гемодинамики у значительного количества больных СД1, не имеющих протеинурии, отличаются от нормативных и взаимосвязаны с наличием микроальбуминурии и вегетативной дисфункции. АД, диагностированная по критериям СМАД, встречается у 42,3% пациентов с микроальбуминурией, т. е. в 2,5 раза чаще, чем у больных с нормальной ЭАМ. Следовательно, такой важный фактор риска поражения почек, как АД, присутствует на самых ранних стадиях ДН. Это подтверждается и данными других исследователей [10, 20]. Установлено, что показатели СМАД при СД1 связаны с ЭАМ даже в тех случаях, когда последняя еще находится в рамках нормального диапазона [14, 18]. Выраженность начальных структурных изменений в почках у таких больных коррелирует с величиной ночного АД [18]. Увеличение ЭАМ и развитие микроальбуминурии сопровождается отрицательной динамикой "мониторных" показателей АД [13]. Таким образом, показатели СМАД могут рассматриваться как возможные предикторы развития и прогрессирования ДН.

Вероятно, что ранние нарушения системной гемодинамики, свойственные СД, могут изменять гемодинамику в почках, в частности, способствовать развитию внутрисосудочной гипертензии — важнейшего патогенетического фактора ДН [2]. Возможно, существуют и другие, еще не раскрытые механизмы. В любом случае очевидна необходи-

мость максимально раннего выявления АД у лиц, страдающих СД. По-видимому, метод СМАД при этом имеет определенные преимущества по сравнению с традиционными разовыми измерениями "офисного" АД. В нашем наблюдении частота АД, диагностированной по критериям СМАД, оказалась выше в 1,7 раза. Вероятно, это связано с тем, что СМАД позволяет проследивать динамику АД на протяжении целых суток и, следовательно, регистрировать кратковременные и ночные подъемы АД, не всегда улавливаемые при разовых измерениях. Другими причинами выявленного несоответствия могут быть ортостатическая гипотония, занижающая истинную частоту АД, и "гипертензия белого халата", дающая обратный эффект. В нашем наблюдении частота этих состояний составила 14,5 и 3,6% соответственно. С учетом этого проведение СМАД можно считать обоснованным для выявления скрытой АД у больных СД1, особенно при наличии микроальбуминурии и поражения ВНС.

Заметим, что обычно для выявления АД СМАД проводят в амбулаторных условиях. В нашей работе мониторинг АД осуществляли у госпитализированных больных, что имеет как преимущества (однотипность режима, отсутствие физических нагрузок, влияния алкоголя и других модифицирующих факторов), так и недостатки (непривычная обстановка и режим). Специальные исследования показали, что результаты СМАД у госпитализированных пациентов могут не отличаться от полученных в амбулаторных условиях [6] или оказываются несколько ниже [12].

Важнейшим показателем, который можно оценить только с помощью СМАД, является суточный профиль АД. Мы обратили внимание на высокую распространенность профиля non-dipper, характеризующегося недостаточным снижением АД в период ночного сна, у обследованных больных. Данные литературы о частоте этого типа АД у больных СД1 довольно противоречивы. Так, процент больных, которые относились к типу non-dipper, среди пациентов с нормоальбуминурией варьирует, по разным оценкам, от 2,4% [20] до 78% [4]. В нашем наблюдении данный профиль АД выявлен у 34,5% пациентов с нормальной ЭАМ и у 53,8% больных с микроальбуминурией. Известно, что тип non-dipper чаще, чем в общей популяции, встречается при эссенциальной АД, но в наибольшей степени он характерен для симптоматических гипертензий: по-

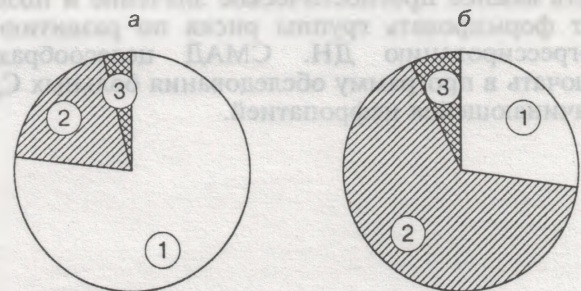


Рис. 2. Частота (в %) суточных профилей АД среди больных СД1 с нормальной функцией ВНС (а) и с автономной нейропатией (б).

а: 1 — 76,9%; 2 — 19,2%; 3 — 3,9%; б: 1 — 27,6%; 2 — 65,5%; 3 — 6,9%.

чечных, эндокринных и др. Пациенты с таким профилем АД имеют повышенный риск развития инсульта, гипертрофии левого желудочка и ИБС, а также смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Имеются данные о том, что тип non-dipper является фактором, повышающим риск развития и быстроту прогрессирования ряда первичных и вторичных нефропатий: диабетической, гипертонической, IgA-нефропатии и некоторых других [5, 11, 15, 17]. С этим согласуются наши данные о значительно большей (в 1,6 раза) распространенности типа non-dipper среди больных СД1 с микроальбуминурией по сравнению с пациентами с нормальной ЭАМ. Вероятно, больные СД1 с данным профилем АД должны входить в группу риска по формированию ДН и сердечно-сосудистой патологии.

Как известно, циркадная динамика АД, в частности различия АД в период сна и бодрствования, во многом определяется изменением функционального состояния ВНС. В связи с этим мы проанализировали результаты СМАД в зависимости от наличия автономной нейропатии. О наличии ДАН в большинстве случаев свидетельствовали положительные результаты проб, выявляющих парасимпатическую недостаточность. Оказалось, что ДАН значительно чаще встречается среди больных с начинающейся ДН и сопряжена с более высоким уровнем САД, показателем двойного произведения в ночные часы и с меньшей степенью снижения АД ночью. Таким образом, вероятно, что снижение активности парасимпатического отдела ВНС, наблюдаемое уже в первые годы СД1, может вносить вклад в развитие АГ и способствовать нарушению суточного ритма АД. Это создает дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему (о чем можно судить по показателю двойного произведения) и может способствовать развитию патологии почек. Последняя в свою очередь усугубляет АГ. Таким образом, наши результаты подтверждают гипотезу о том, что изменения гемодинамики у больных СД1, не имеющих нефропатии, могут объясняться, по крайней мере частично, наличием автономной нейропатии.

В заключение следует подчеркнуть, что применение СМАД является ценным диагностическим методом, позволяющим выявлять наиболее ранние стадии АГ у больных СД1, которые часто не диагностируются при разовых измерениях АД. Изучение показателей АД в разное время суток может иметь важное прогностическое значение и позволяет формировать группы риска по развитию и прогрессированию ДН. СМАД целесообразно включать в программу обследования больных СД1 с начинающейся нефропатией.

Выводы

1. АГ, диагностированная при СМАД, встречается у 17,2% госпитализированных больных СД1 с нормальной ЭАМ и у 42,3% больных с микроальбуминурией.

2. Частота АГ по данным СМАД в 1,7 раза превышает частоту АГ по данным разовых регистраций "офисного" АД.

3. Особенностью суточного ритма гемодинамики у больных СД1 является низкая степень ночного снижения АД. 37,9% больных с нормоальбуминурией и 61,5% больных с микроальбуминурией не имеют адекватного снижения АД ночью.

4. Степень нарушений системной гемодинамики у больных СД1, не имеющих выраженной ДН, зависит от уровня альбуминурии, наличия автономной нейропатии и качества компенсации углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
3. Ольбинская Л. И. Артериальные гипертензии. — М., 1998.
4. Cohen C. N., Filho F. M., de Fatima Goncalves M., de Brito Gomes M. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 53, N 2. — P. 85–90.
5. Csiky B., Kovacs T., Wagner L. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14, N 1. — P. 86–90.
6. Fotherby M. D., Critchley D., Potter J. F. // Age Ageing. — 1995. — Vol. 24, N 1. — P. 25–29.
7. Gilbert R., Phillips P., Clarke C. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 8. — P. 824–827.
8. Hansen K. W., Poulsen P. L., Mogensen C. E. // J. Diabet. Complications. — 1995. — Vol. 9, N 4. — P. 237–240.
9. Holl R. W., Pavlovic M., Heinze E., Thon A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 7. — P. 1151–1157.
10. Lurbe A., Redon J., Pascual J. M. et al. // Hypertension. — 1993. — Vol. 21, N 2. — P. 227–235.
11. Nielsen S., Schmitz A., Poulsen P. L. et al. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18, N 11. — P. 1434–1441.
12. Paschalis-Purtak K., Pucilowska B., Kabat M., Sznajderman M. // Blood Press. Monit. — 1998. — Vol. 3, N 5. — P. 289–294.
13. Poulsen P. L., Hansen K. W., Mogensen C. E. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 10. — P. 1248–1253.
14. Poulsen P. L., Ebbelohj E., Hansen K. W., Mogensen C. E. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40, N 6. — P. 718–725.
15. Redon J., Oliver V., Zaragoza M. D., Galindo M. J. // Blood Press. Monit. — 1999. — Vol. 4, N 5. — P. 267–274.
16. Spallone V., Gambardella S., Maiello M. R. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 6. — P. 578–584.
17. Timio M., Venanzi S., Lolli S. et al. // Clin. Nephrol. — 1995. — Vol. 43, N 6. — P. 382–387.
18. Torbjornsdotter T. B., Jaremko G. A., Berg U. B. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 865–873.
19. Vervoort G., Wetzels J. F., Lutterman J. A. et al. // J. Hum. Hypertens. — 1999. — Vol. 13, N 2. — P. 117–122.
20. Voros P., Lengyel Z., Nagy V. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 9. — P. 2257–2260.

Поступила 08.02.02

© Г. И. СИВОУС, 2003

УДК 615.272.4.014.425.015.21:615.356].03:616.833-02:616.379-008.64]-053.2

Г. И. Сивоус

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ

107 пациентам (56 лиц мужского и 51 женского пола) в возрасте от 8 лет до 21 года с субклинической и легкой диабетической периферической полинейропатией проведено патогенетическое лечение. 39 больных получали комбинированный препарат бенфотиамина и пиридоксина в дозе 300 мг в сутки в течение 6 нед. Препараты таблетированной формы α -липоевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг массы в сутки в течение 8 нед получали 23 больных и в течение 12 нед — 45 больных. Контроль за лечением проводили с использованием балльной оценки по шкалам TSS и NIS/LL, стимуляционной электромиографии 2 нервов голени. На фоне лечения отмечены значимая положительная динамика субъективных и объективных неврологических симптомов и исходно измененных показателей электромиограммы, хорошая индивидуальная переносимость всех препаратов. Полученные данные позволяют рассматривать α -липоевую кислоту и миллигамму в таблетках в качестве средства лечения субклинических и легких форм диабетической периферической полинейропатии.

A hundred and seven patients (56 males and 51 females) aged 8 to 21 years who had subclinical and mild diabetic peripheral polyneuropathy received pathogenetic treatment. Thirty-nine patients took a combined drug including benfotiamine and pyridoxine in a daily dose of 300 mg for 6 weeks. Twenty-three and 45 patients were given α -lipoic acid in a daily dose of 10–15 mg/kg body weight for 8 and 12 weeks, respectively. The treatment was monitored by using the Total Symptoms Score and the Neuropathy Impairment Score for the Lower Extremities, stimulation electromyography of two nerves of the leg. The therapy showed significant positive changes in subjective and objective neurological symptoms and baseline altered indices, a good tolerability of all the drugs. The findings allow one to consider α -lipoic acid and "millegamma" as tablets to be an agent for the treatment of subclinical and mild forms of diabetic peripheral polyneuropathy.

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее часто регистрируемых осложнений сахарного диабета (СД). Степень тяжести повреждений при ДПН прямо коррелирует с длительностью заболевания, что, вероятно, объясняет отсутствие тяжелых форм поражения периферических нервов у детей и подростков. Однако анализ данных литературы свидетельствует о высокой распространенности доклинических и легких форм ДПН в этой возрастной группе [3, 8]. Современные диагностические критерии ДПН, основанные на анализе субъективных жалоб, объективных и электрофизиологических показателей, способствуют выявлению минимальных нарушений функции периферических нервов, что позволяет оптимизировать подходы к терапии данного осложнения у детей и использовать наиболее щадящие методы лечения. Большое количество нейротропных препаратов, представленных на отечественном рынке, с одной стороны, облегчает решение этой задачи, а с другой — влечет за собой возможность неправильного выбора из-за отсутствия опыта их применения в данной возрастной группе.

Требования к лечению ДПН у детей и подростков должны отвечать следующим принципам: максимально возможная коррекция метаболических нарушений, патогенетическая направленность, безопасность, удобство приема препаратов и доступность по цене. Современная медикаментозная терапия ДПН основана на применении препаратов, улучшающих сосудистое обеспечение нерва и обменные процессы. Для устранения выраженных субъективных ощущений используют симптоматические средства [6]. Анализ фармакологического действия и возможных побочных эффектов лекар-

ственных препаратов, предлагаемых для патогенетического и симптоматического лечения ДПН, показывает, что только некоторые из них могут быть использованы в педиатрической практике.

Роль свободнорадикального окисления в развитии хронических осложнений СД сегодня не вызывает сомнения [15]. Одним из основных механизмов развития ДПН является так называемый "окислительный стресс", обусловленный рядом метаболических нарушений в периферических нервах у больных СД. Последствия воздействия "окислительного стресса" на нервную ткань зависят от баланса между количеством образующихся свободных кислородных радикалов и активностью антиоксидантных систем организма. При ДПН наблюдается снижение содержания собственных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, глутатион, пероксидаза, каталаза и др., что может быть обусловлено как метаболическими, так и генетическими факторами [1]. Также известно, что нервная ткань относится к инсулиннезависимым и использует для своей функции энергию, высвобождаемую при окислении углеводов. Для поддержания достаточной скорости этих биохимических процессов требуется комплекс витаминов группы В, включая тиамин (B_1) и пиридоксин (B_6).

В последнее десятилетие наиболее интенсивно проводились исследования по изучению механизмов действия и клинической эффективности α -липоевой кислоты (АЛК). Являясь мощным естественным антиоксидантом, АЛК снижает интенсивность "окислительного стресса", увеличивает эндоневральный кровоток, улучшает утилизацию глюкозы и восстанавливает энергетический баланс в нерве. Значительный опыт применения АЛК (препарат "Тиоктацид"), в том числе в двойных слепых

платцебо-контролируемых исследованиях, свидетельствует о высокой эффективности инъекционной формы данного средства при клинически выраженной ДПН, однако результаты исследований по применению таблетированной формы данного препарата не столь однозначны [19]. Практически не изучена эффективность АЛК при легких и субклинических стадиях ДПН у детей и подростков.

Другим традиционным средством лечения ДПН является комбинация витаминов В₁ и В₆. Особенно высокую эффективность в лечении этого осложнения показали препараты, содержащие бенфотиамин — жирорастворимую форму витамина В₁, который в отличие от водорастворимого аналога является липофильным и обладает высокой тропностью к нервной ткани [12, 17]. Тем не менее вопросы эффективных доз и продолжительности лечения бенфотиамином у детей и подростков с ДПН требуют изучения.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения таблетированных форм АЛК и витаминов группы В (бенфотиамин и пиридоксин) у детей и подростков с субклинической и легкой формами ДПН.

Материалы и методы

В исследование было включено 107 пациентов (56 лиц мужского и 51 — женского пола) в возрасте от 8 лет до 21 года. Критериями включения в группу служили наличие у больных доклинической или легкой симптомной форм ДПН (стадии 1А, 1Б, 2А по [5]). Обследование и лечение больных проводили амбулаторно и в условиях стационара на базе детского эндокринологического отделения ЦКБ МПС РФ.

Больные 1-й группы получали витамины группы В — препарат "Мильтгамма драже 100" ("Верваг Фарма ГМБХ"), содержащий бенфотиамин и пиридоксин по 100 мг в 1 драже. Препарат назначали по 1 драже 3 раза в сутки во время еды в течение 6 нед. В 1-ю группу вошли 20 лиц мужского пола и 19 — женского (возраст больных $15,1 \pm 0,35$ года, длительность диабета $7,0 \pm 0,5$ года, уровень гликированного гемоглобина — Hb A_{1c} — $11,5 \pm 0,49\%$).

Больные 2-й группы получали АЛК (препарат "Тиоктацид", "Pliva", AWD) в течение 8 нед (10 лиц мужского пола и 13 — женского, возраст больных $14,9 \pm 0,7$ года, длительность диабета $7,3 \pm 0,7$ года, уровень Hb A_{1c} $11,4 \pm 0,53\%$). Больные 3-й группы получали АЛК (препараты "Берлитион", "Берлин-Хеми", и "Тиогамма", "Верваг Фарма ГМБХ") в течение 12 нед (26 лиц мужского пола и 19 — женского; возраст больных $14,2 \pm 0,4$ года, длительность диабета $8,5 \pm 0,5$ года, уровень Hb A_{1c} $10,6 \pm 0,25\%$). Препараты АЛК назначали из расчета 10—15 мг/кг массы тела 1 раз в сутки утром за 30 мин до завтрака. Дети в возрасте младше 10 лет получали АЛК по 300 мг/сут, дети и подростки старше 10 лет — по 600 мг/сут.

Неврологическое обследование, электромиографию (ЭМГ), а также исследование углеводного обмена больных проводили до начала лечения и по

завершении приема препаратов. Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии и контролировали уровень гликемии индивидуальными средствами самоконтроля.

Неврологический осмотр включал в себя оценку субъективных симптомов; исследование вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности на большом пальце стоп, ахиллова и коленного рефлексов, силы мышц стоп. Для количественной оценки субъективных ощущений использовали шкалу TSS (Total Symptom Score), для количественной оценки объективных признаков ДПН — шкалу NIS/LL (Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs). Суммарная оценка проявлений ДПН выражена в баллах [5, 8].

Тактильную чувствительность исследовали с помощью 10-граммового монофиламента ("Thio-Feel"), болевую чувствительность — с помощью иглы, температурную чувствительность — с помощью прибора "Thio-Therm", вибрационную чувствительность — с помощью градуированного неврологического камертона, вибрирующего с частотой 128 Гц, ахилловы и коленные рефлексы — с помощью неврологического молоточка.

Стимуляционную ЭМГ проводили на отечественном нейроэлектромииографе фирмы МБН. Сенсорное проведение изучали при стимуляции икроножного нерва (n. suralis dextr.) на основании показателей потенциала действия (ПД) и скорости распространения возбуждения (СРВ). Оценку функционального состояния двигательного нерва осуществляли при исследовании амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения и резидуальной латентности (РЛ) на малоберцовом нерве (n. peroneus dextr.).

В работе использовали классификацию ДПН по стадиям тяжести Р. Dyck и Р. Thomas [5].

Статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с помощью стандартного пакета статистических программ. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и точного критерия Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения у больных преобладали жалобы на умеренные, эпизодические боли в ногах после физической нагрузки и в ночное время (у 48 больных), реже — на парестезии (у 20) и крайне редко — на онемение и жжение в стопах (у 10). Объективные признаки ДПН включали в себя снижение ахилловых (у 67 больных) и коленных (у 54) рефлексов, болевой (у 43) и температурной (у 45) чувствительности, реже — вибрационной чувствительности (у 18). Крайне редко имели место нарушения тактильной чувствительности (у 2 больных). При стимуляционной ЭМГ наиболее часто изменения выявляли на моторном нерве (n. peroneus) в виде снижения амплитуды М-ответа (у 64 больных), реже — СРВ (у 13) и РЛ (у 15). Изменения СРВ и ПД при стимуляции n. suralis наблюдались значительно реже (у 43 больных).

Индивидуальная переносимость всех препаратов была хорошей. Случаев аллергических реакций

Таблица 1

Показатели компенсации углеводного обмена в динамике

Показатель	Препарат					
	В ₁ , В ₆ 6 нед (n = 39)		АЛК 8 нед (n = 23)		АЛК 12 нед (n = 45)	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 8 нед	исходно	через 12 нед
Доза инсулина, ЕД/сут	45,9 ± 1,8	45,7 ± 1,8	42,7 ± 3,1	41,9 ± 2,7	44,0 ± 1,8	43,4 ± 1,1
Частота гипогликемических состояний, раз в месяц	4,9 ± 0,7	4,3 ± 0,8	5,2 ± 0,8	4,4 ± 0,6	5,6 ± 0,4	3,8 ± 0,36*
Hb A _{1c} , %	11,5 ± 0,3	—	11,4 ± 0,5	10,6 ± 0,46	10,6 ± 0,25	10,8 ± 0,3

Примечание. * — $p < 0,05$.

и других побочных эффектов на фоне приема лекарств не зарегистрировано. Показатели компенсации углеводного обмена в динамике представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в ходе лечения значительный изменения суточной дозы инсулина, получаемой больными, не произошло. Отмечена тенденция к снижению частоты гипогликемических состояний во всех группах больных, более выраженная у пациентов, получавших АЛК. Достоверных различий уровня Hb A_{1c} на фоне приема АЛК не выявлено.

Лечение препаратами АЛК и бенфотиамином с пиридоксином сопровождалось улучшением состояния больных (табл. 2). Отмечена существенная положительная динамика субъективных проявлений и объективной неврологической симптоматики ДПН, выявляемой у больных до начала терапии.

Как показано в табл. 2, на фоне приема препаратов отмечены достоверное уменьшение числа пациентов, предъявляющих жалобы на боли в ногах, и практически полный регресс других субъективных проявлений. Наблюдалось статистически значимое улучшение чувствительности, при этом ви-

рационная чувствительность нормализовалась практически у всех пациентов. Существенная положительная динамика на фоне лечения также отмечена со стороны ахилловых и коленных рефлексов. Средний балл субъективных проявлений (TSS) и объективных неврологических симптомов (NIS/LL) в динамике достоверно снизился.

ЭМГ-показатели функции моторного и чувствительного нервов рассматривали в общих группах больных и в подгруппах с исходно измененными показателями. Нами не отмечено существенных изменений ЭМГ-показателей в общих группах больных. В подгруппах с исходно измененными показателями отмечена значимая положительная динамика показателей проведения по обоим нервам. Результаты представлены в табл. 3.

Наиболее значимые изменения зарегистрированы у больных, получавших АЛК (см. табл. 3). На моторном нерве отмечено достоверное увеличение амплитуды М-ответа ($2,5 \pm 0,1$ мВ против $3,25 \pm 0,22$ мВ; $n = 43$; $p < 0,01$) и снижение РЛ ($3,45 \pm 0,11$ м/с против $2,5 \pm 0,23$ м/с; $n = 12$; $p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. При лечении мильгаммой также отмечены высокодостоверное повышение амплитуды М-ответа

Таблица 2

Динамика числа пациентов, предъявляющих жалобы и объективные проявления ДПН на фоне лечения

Показатель	Препарат					
	В ₁ , В ₆ 6 нед (n = 39)		АЛК 8 нед (n = 23)		АЛК 12 нед (n = 45)	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 8 нед	исходно	через 12 нед
Жалобы (n):						
боли	12	2***	9	2*	18	1***
парестезии	10	0**	3	0	7	1*
онемение	—	—	3	0	3	0
жжение	—	—	2	0	2	0
Чувствительность (n):						
↓ болевая	12	0**	16	1***	15	1***
↓ температурная	16	2**	11	3*	18	3**
↓ вибрационная	6	0*	7	0**	5	1
↓ тактильная	1	1	—	—	1	0
Рефлексы:						
↓ ахилловы	19	4**	12	4	36	7***
↓ коленные	16	6*	15	9	23	13
TSS, баллы	0,93 ± 0,12	0,05 ± 0,04***	0,7 ± 0,25	0,1 ± 0,06*	0,7 ± 0,12	0,05 ± 0,03***
NIS/LL, баллы	2,0 ± 0,3	0,35 ± 0,1**	4,6 ± 0,7	1,4 ± 0,4***	4,2 ± 0,38	0,94 ± 0,2***

Примечание. Стрелка — снижение показателя.

Здесь и в табл. 3: звездочки — достоверность различий: одна — при $p < 0,05$; две — при $p < 0,01$; три — при $p < 0,001$; n — число больных.

Динамика исходно измененных ЭМГ-показателей на фоне лечения препаратами АЛК и мильгаммой

Показатель	Препарат			
	мильгамма		АЛК	
	исходно	через 6 нед	исходно	через 8—12 нед
N. PERONEUS DEXT.				
М-ответ, мВ	2,3 ± 0,12 (n = 21)	3,9 ± 0,22***	2,5 ± 0,1 (n = 43)	3,25 ± 0,22**
СРВ, м/с	38,0 ± 0,0 (n = 2)	38,0 ± 0,0	37,7 ± 0,37 (n = 11)	37,4 ± 0,98
РЛ, м/с	3,63 ± 0,16 (n = 3)	3,1 ± 0,12	3,45 ± 0,11 (n = 12)	2,5 ± 0,23**
N. SURALIS DEXT.				
ПД, мкВ	3,14 ± 0,48 (n = 5)	5,4 ± 0,64*	3,81 ± 0,22 (n = 18)	6,7 ± 0,96*
СРВ, м/с	36,3 ± 0,9 (n = 3)	40,0 ± 2,9	37,8 ± 0,59 (n = 17)	44,8 ± 1,54***

(2,3 ± 0,12 мВ против 3,9 ± 0,22 мВ; n = 21; p < 0,001) и тенденция к снижению РЛ (3,63 ± 0,16 м/с против 3,1 ± 0,12 м/с). В обеих группах больных положительной динамики сниженной СРВ не отмечено.

На n. suralis в группе больных, получавших АЛК, отмечен достоверный рост ПД (3,81 ± 0,22 мкВ против 6,7 ± 0,96 мкВ; n = 18; p < 0,05) и СРВ (37,8 ± 0,59 м/с против 44,8 ± 1,54 м/с; n = 17; p < 0,001). В группе больных, получавших мильгамму, рост ПД также оказался значимым (3,14 ± 0,48 мкВ против 5,4 ± 0,64 мкВ; n = 5; p < 0,05), СРВ имела тенденцию к повышению.

Таким образом, на фоне лечения препаратами АЛК и мильгаммой у детей и подростков с субклиническими и легкой формами ДПН отмечены существенное улучшение клинических проявлений полинейропатии и положительная динамика большинства ранее измененных ЭМГ-показателей на чувствительном и двигательном нервах голени, свидетельствующая об улучшении функционального состояния аксонов.

В последние годы удалось достичь больших успехов в изучении патогенеза поражения периферических нервов при СД и разработке различных методов лечения ДПН [6], однако основные исследования по изучению эффективности препаратов, предлагаемых для лечения, проводили у взрослых с выраженными проявлениями ДПН. Вместе с тем при лечении детей и подростков необходимо учитывать ряд факторов: возрастные особенности ребенка, преимущественно легкие формы ДПН, удобство в использовании препаратов, сочетающееся с его эффективностью и доступностью по цене. Особо следует отметить нежелательность применения инъекционных методов введения препаратов у детей с СД, поскольку они ежедневно получают многократные инъекции инсулина по поводу основного заболевания. В связи с этим крайне важна разработка эффективных методов лечения ДПН таблетированными формами препаратов.

По данным литературы известно, что педиатры-эндокринологи, как правило, не наблюдают тяжелых форм ДПН у детей и подростков, сопровождающихся выраженными субъективными проявлениями, требующими симптоматического лечения [7]. В связи с этим в данной возрастной категории возможно применение только средств патогенети-

ческой направленности, что значительно упрощает терапевтический план.

В настоящее время феномен "окислительного стресса" рассматривают как основную причину формирования поздних осложнений СД, в том числе генерализованного поражения периферических нервов. В условиях хронической гипергликемии процессы аутоокисления глюкозы, активации перекисного окисления липидов и значительного накопления конечных продуктов гликирования белков приводят к избыточному образованию свободных кислородных радикалов, обладающих повышенной реагентной способностью и нарушающих деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия. Это способствует развитию эндоневральной гипоксии, которая не только определяет дисфункцию нерва, но и усиливает активность свободнорадикального окисления в нервных волокнах, замыкая, таким образом, "порочный круг" [1]. Учитывая вышеизложенное, в настоящее время сформировалось представление об антиоксидантной терапии с целью коррекции неврологических расстройств, обусловленных ДПН. Одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении ДПН, является АЛК. Наиболее эффективной считается инъекционная форма для внутривенного введения в дозе 600 мг в сутки курсом 3 нед [4, 6, 18], однако необходимость такой терапии в лечении легких и субклинических стадий ДПН у детей вызывает сомнение. Учитывая возрастные особенности и степень тяжести ДПН, в качестве патогенетического лечения в этой возрастной группе может быть предложена таблетированная форма АЛК. Данный способ лечения не только удобен и необременителен для ребенка и его семьи, но и более дешев, поскольку не требует госпитализации пациента.

Клинические исследования и экспериментальные данные показали, что терапевтические уровни АЛК в нервной ткани могут поддерживаться не только после внутривенного введения, но и с помощью пероральной терапии. По данным исследований с радиоактивным маркером, АЛК очень быстро и почти полностью всасывается на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, более того, адекватное всасывание субстанции происходит даже у пациентов с автономной желудочно-кишечной нейропатией [14]. Это является важным аспектом клинической эффективности пероральной те-

рапии АЛК, тем более что проявления нарушения опорожнения желудка при СД часто являются субклиническими. В исследовании R. Hermann было убедительно продемонстрировано, что суточная дозировка 600 мг в 1 утренний прием позволяет достигнуть значительно более высоких уровней в плазме, чем при приеме 3 раза по 200 мг. Пиковая концентрация в плазме и площадь под кривой после приема 600 мг АЛК в таблетках были приблизительно на 50% выше, чем после приема 3 отдельных доз по 200 мг [11]. Исследование C. Gleiter показало, что АЛК может взаимодействовать с пищей, в результате чего снижается ее биодоступность [10]. Полученные данные позволяют рекомендовать прием таблеток АЛК в виде разовой дозы не менее 600 мг за 30–45 мин до завтрака. Длительное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование DEKAN подтвердило, что терапевтический эффект может быть достигнут исключительно при пероральном приеме АЛК, без предшествующих инфузий. В исследовании убедительно продемонстрировано, что пероральная терапия АЛК (800 мг в сутки на протяжении 4 мес) оказывает положительное воздействие при автономной кардиальной нейропатии. Кроме того, в исследовании DEKAN впервые было показано значимое улучшение электрофизиологического показателя на фоне пероральной терапии [9].

Результаты нашего исследования показали значимую положительную динамику субъективных (уменьшение болевого синдрома, парестезии, чувства онемения) и объективных неврологических симптомов на фоне перорального приема препаратов АЛК в дозе 600 мг в сутки в течение 8–12 нед при субклинических и легких формах ДПН. Все пациенты отметили удобство и необременительность такого способа лечения.

Препараты витаминов группы В (B_1 , B_6 , B_{12}) являются традиционными средствами при лечении разнообразных поражений нервной системы. Особенно эффективными в последнее время признаны препараты, содержащие бенфотиамин, обладающий исключительно высокой биодоступностью и тропностью к нервной ткани. Тиамин как коэнзим играет ключевую роль в углеводном обмене, представляющем важнейший источник энергии для нервных клеток, и является модулятором нервно-мышечной передачи [13]. Результаты недавних исследований по эффективности бенфотиамина у больных с ДПН, проведенных в России, показали уменьшение болевого синдрома и улучшение объективных показателей чувствительности на фоне проводимого лечения. Однако в этих исследованиях отсутствовал ЭМГ-контроль, являющийся наиболее объективным методом оценки функции периферических нервов, что снижает их доказательную ценность [6].

В нашем исследовании по изучению эффективности комбинированного препарата "Мильгамма" в суточной дозе 300 мг в течение 6 нед на фоне лечения зарегистрированы регресс жалоб, существенное улучшение чувствительности и сухожильных рефлексов, что может свидетельствовать об эффективности данного средства при доклинических и легких формах ДПН у детей и подростков.

Поскольку известно, что длительный прием пиридоксина в высоких дозах может вызывать поражение периферических нервов [16], наиболее приемлемым для детей и подростков, на наш взгляд, является курс терапии от 3 до 6 нед, после чего следует делать перерыв в лечении.

Для динамического наблюдения за состоянием больных на фоне лечения в нашем исследовании, помимо оценочных шкал субъективных ощущений и объективных неврологических симптомов, применяли ЭМГ-контроль, позволивший в полной мере отразить состояние функции периферических нервов. В настоящее время в ЭМГ выработаны диагностические критерии поражения собственно аксонов, что проявляется селективным выпадением формирования ПД в чувствительных нервах или М-ответа в двигательных. При этом если из процесса проведения выпали тонко проводящие аксоны, то регистрируемые СРВ, формирующиеся за счет толстых быстро проводящих аксонов, могут оставаться в пределах нормальных колебаний. При повреждении миелиновых оболочек аксонов происходит снижение СРВ в зависимости от степени выраженности процессов демиелинизации [2].

По результатам нашего исследования, у детей и подростков с доклинической и легкой симптомной формой ДПН наиболее часто регистрируемыми изменениями при ЭМГ-исследовании были снижение амплитуды М-ответа на моторном нерве или ПД на чувствительном нерве. Наряду с этим у ряда больных зарегистрировано незначительное снижение СРВ по обоим нервам и повышение РЛ на моторном нерве, причем эти изменения встречались достоверно реже. Анализ изменений ЭМГ-показателей в данной возрастной группе свидетельствует в пользу преимущественного повреждения собственно аксонов и отсутствия признаков выраженного демиелинизирующего процесса.

Достоверность улучшения состояния больных по обоим шкалам на фоне приема препаратов АЛК и бенфотиамина с пиридоксином подтверждена положительной динамикой исходно измененных ЭМГ-показателей по двум нервам голени. В группе больных, получавших препараты АЛК, зарегистрировано значимое увеличение амплитуды М-ответа и РЛ на моторном нерве, ПД и СРВ на чувствительном нерве. У больных, получавших мильгамму, отмечено достоверное увеличение ПД как на сенсорном, так и на моторном нерве. В обеих группах больных отмечена тенденция к снижению показателя РЛ, что может свидетельствовать об улучшении процессов проведения в концевых, наиболее тонких, участках аксонов. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии АЛК и комбинации бенфотиамина с пиридоксином в таблетированной форме на состояние двигательных и чувствительных аксонов при субклинических и легких формах ДПН у детей и подростков, вероятно, обусловленном улучшением метаболических процессов в нервных волокнах [2].

Обычно позитивные сдвиги функциональных показателей периферических нервов наблюдаются на фоне довольно продолжительного периода лечения, тогда как симптоматическое улучшение может наступить в короткие сроки. Учитывая этот

факт, патогенетическая терапия ДПН должна быть достаточно продолжительной, чтобы воздействовать на структурные изменения в нервах. В настоящем исследовании сравнивали эффективность лечения АЛК в течение 8 и 12 нед. Как показали результаты исследования, достоверное снижение количества субъективных жалоб и улучшение объективных симптомов ДПН, а также существенная положительная динамика некоторых ЭМГ-показателей были отмечены уже в группе больных, получавших АЛК в течение 8 нед. У больных, получавших АЛК 12 нед, клиническая эффективность существенно не отличалась от таковой в группе сравнения, однако тенденции к улучшению исходно измененных ЭМГ-показателей оказались более отчетливыми. Отсутствие значимых изменений потребности в инсулине и колебаний гликемии на фоне приема препаратов у этих пациентов свидетельствует о безопасности такого способа лечения при интенсифицированной инсулинотерапии. Безусловным преимуществом терапии АЛК можно считать снижение частоты гипогликемических состояний и уменьшение размеров печени у некоторых больных на фоне приема препаратов, что может свидетельствовать о гепатотропном действии [1].

Таким образом, высокая эффективность и безопасность препаратов АЛК и бенфотиамина с пиридоксином в таблетках позволяет рассматривать данные препараты в качестве средства лечения субклинической и легкой ДПН у детей и подростков. Выбор лекарственного средства и продолжительность терапии должны зависеть от степени тяжести ДПН, компенсации углеводного обмена, состояния печени, липидного спектра крови, наличия других хронических осложнений СД, индивидуальной переносимости препаратов. У больных с минимальными проявлениями ДПН, удовлетворительной компенсацией углеводного обмена, отсутствием признаков повреждения печени и липидных нарушений лечение целесообразно начинать с мильгаммы в дозе 200—300 мг в сутки в зависимости от возраста курсом 6 нед либо препаратов АЛК из расчета 10—15 мг/кг массы тела в сутки в течение 8 нед. Детям и подросткам с симптомными формами или выраженными объективными проявлениями ДПН (балл по шкале NIS/LL более 5), существенным снижением СРВ при ЭМГ-исследовании, неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, увеличением печени, нарушениями липидного обмена, наличием других микрососудистых осложнений СД в качестве средства выбора может быть рекомендована АЛК из расчета 10—15 мг/кг массы тела в сутки курсом 12 нед с последующим приемом мильгаммы курсом в 3—6 нед. В случае полного регресса симптомов, неврологических объективных нарушений и нормализации ЭМГ-показателей больной нуждается в тщательном наблюдении и профилактическом лечении мильгаммой 1 раз в 6—12 мес.

Выводы

1. Высокая эффективность и безопасность препаратов АЛК и бенфотиамина с пиридоксином в таблетках позволяют рекомендовать данные средства в качестве способа лечения субклинической и легкой ДПН у детей и подростков. Выбор лекарственного средства и продолжительность терапии должны зависеть от степени тяжести ДПН, компенсации углеводного обмена, состояния печени, липидного спектра крови, наличия других хронических осложнений СД, индивидуальной переносимости препаратов.

2. С целью динамического наблюдения за состоянием детей и подростков с ДПН на фоне лечения целесообразно использовать оценочные шкалы субъективных ощущений и объективных неврологических симптомов, ЭМГ-контроль, позволяющие в полной мере отразить состояние функции периферических нервов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др. // Международ. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 133—141.
2. Гехт Б. М. Теоретическая и клиническая электромиография. — Л., 1990.
3. Диагностика, лечение и профилактика диабетических осложнений у детей и подростков / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1997.
4. Строков И. А., Козлова Н. А., Мозолевский Ю. В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 6. — С. 18—22.
5. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринев А. Н., Яхно Н. Н. // Неврол. журн. — 2000. — № 5. — С. 14—19.
6. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринев А. Н. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 7—8. — С. 314—317.
7. Duck S. C., Wei F., Parke J. et al. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 292—386.
8. Dyck P. J., Davies J. L., Litchy W. J., O'Brien P. C. // Neurology. — 1997. — Vol. 49. — P. 229—239.
9. Effect of Treatment with the Antioxidant A-Lipoid Acid in Cardiac Autonomic Neuropathy in NIDDM Patients (DECAN Study) // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 3. — P. 369—373.
10. Gleiter C. H., Schug B. S., Hermann R. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1996. — Vol. 50. — P. 513—514.
11. Hermann R., Gleiter C. H., Nibich G. et al. // Diabetes und Stoffwechsel. — 1996. — Bd 5. — S. 5—11.
12. Loew D. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1996. — Vol. 34, N 2. — P. 47—50.
13. Neuropathies. Nerve Dysfunction of Diabetic and Other Origin / Ed. P. Kempler. — 1997. — P. 147—149.
14. Rosak C., Hoffgen P., Batles W. et al. // Diabetes und Stoffwechsel. — 1996. — Bd 5. — S. 23—26.
15. Rosen P., Nawroth P. P., King G. et al. // Diabet. Metab. Rev. — 2001. — Vol. 17. — P. 189—212.
16. Schaumburg H., Kaplan J., Rasmus S. et al. // Ann. Neurol. — 1982. — Vol. 12. — P. 107.
17. Stracke H., Lindermann A., Federlin K. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 104. — P. 311—316.
18. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J. et al. // Diabetologica. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
19. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1999. — Vol. 107. — P. 421—430.

Поступила 16.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.697-07:616.154:577.17

Н. П. Гончаров, М. В. Корякин, Г. В. Каця, Г. С. Колесникова, А. Д. Добрачева, Т. Н. Тодуа

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА, C₁₉-, C₂₁- СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИНСУЛИНА В КРОВИ У МУЖЧИН С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

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

Обследовано 69 мужчин с различными нарушениями репродуктивной функции в возрасте 18—57 лет, с индексом массы тела (ИМТ) в пределах 20—40 кг/м². У пациентов определяли базальные показатели содержания лептина, кортизола, кортикостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, инсулина. У обследованных показатели всех гормонов варьировали в пределах физиологической нормы с отклонениями от нормальных значений у отдельных пациентов. У пациентов с повышенным уровнем лептина зарегистрировано также повышенное содержание надпочечниковых гормонов: кортикостерона, кортизола, ДГЭА и ДГЭАС. Это не сопровождалось различиями в ИМТ, содержании инсулина и тестостерона. Анализ содержания гормонов в зависимости от уровня инсулина показал наличие положительной корреляции содержания инсулина с лептином. Однако эта связь имела многофакторный характер с возможным модулирующим эффектом ИМТ и уровня тестостерона.

Sixty-nine males aged 18-57 years, who had different impaired reproductive function and the body mass index (BMI) in the range of 20 to 40 kg/m², were examined. In the patients, the baseline values of leptin, cortisole, corticosterone, dehydroepiandrosterone (DHA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS), progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone, and insulin were measured by using current radioimmunoassay and enzyme immunoassay. In the examinees, the mean values of all the hormones varied in the physiological normal range with deviations being in some patients. The patients with higher leptin levels were found to have also elevated adrenal hormones, such as corticosterone, cortisole, DHA and DHAS vice versa. This was not accompanied by differences in BMI and in the levels of insulin and testosterone. Analysis of the content of hormones in relation to the level of insulin indicated that there is a positive correlation of the level of insulin and leptin. However, this relationship was multifactorial, which had a possible modifying effects of BMI and the level of testosterone.

По современным представлениям, основная функция лептина заключается в контроле за массой тела и сохранением баланса энергии в организме. Действуя через специфические гипоталамические рецепторы, лептин регулирует потребление пищи и расход энергии, т. е. энергетический гомеостаз [2, 6, 16].

В настоящее время продолжают исследования по выяснению связи лептина с другими регуляторами энергетического гомеостаза в организме, в частности с инсулином и глюкокортикоидами. Получены доказательства участия глюкозы в обеспечении продукции лептина. В культуре адипоцитов секреция лептина во многом определяется доступностью и утилизацией глюкозы в присутствии различных концентраций инсулина, причем добавление ингибиторов транспорта глюкозы блокирует синтез лептина [13]. Дозы инсулина, превышающие его физиологические концентрации в крови в течение 4—8 ч увеличивают плазменную концентрацию лептина [11]. Приведенные данные указывают на тесную взаимосвязь метаболизма глюкозы с синтезом лептина адипоцитами, которая реализуется через активацию биосинтеза гексоамина [4]. Показано усиление экспрессии гена ОВ и продукции лептина при хронической инсулинемии в условиях *in vitro* и *in vivo* [9]. При гиперинсулинемии в сочетании с инсулиновой резистентностью уровень лептина у мужчин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) повышен [17]. В то же время, по данным ряда авторов, у женщин с синдромом поликистозных яичников, гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину содержание лептина не отличалось от такового у здоровых женщин [10, 12].

Глюкокортикоиды, как известно, обладают адипогенным и контринсулярным эффектами на стадии глюконеогенеза и поглощения глюкозы тканями [15, 22]. Вместе с тем показано, что глюкокортикоиды принимают участие в регуляции синтеза и секреции лептина [14, 18]. Нельзя исключить, что и лептин в свою очередь оказывает влияние на стероидогенез в надпочечниках. В экспериментах *in vitro* обнаружено как стимулирующее [3], так и ингибирующее [7] влияние лептина на синтез надпочечниковых стероидов. Эти данные позволяют предполагать наличие тесной взаимосвязи между лептином и системой гипоталамус—гипофиз—надпочечники.

Целью настоящей работы явилось изучение характера распределения уровней лептина в зависимости от содержания инсулина и основных надпочечниковых гормонов — кортизола, кортикостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата, а также их предшественников — 17-гидроксипрогестерона и прогестерона у мужчин разного возраста и с разной массой тела, страдающих репродуктивной патологией.

Материалы и методы

Обследовано 69 мужчин в возрасте 18—57 лет по поводу различных нарушений репродуктивной функции. Из них 52% пациентов предъявляли жалобы на эректильную дисфункцию, 45% — на бесплодие, 3% — на преждевременное семяизвержение. ИМТ у обследованных пациентов колебался от 20 до 40 кг/м².

Кровь для исследования брали натощак в утренние часы (8 ч 30 мин—9 ч).

Содержание кортизола, тестостерона и прогестерона определяли радиоиммунологическими методами с помощью стандартизованных реагентов ВОЗ [20]. ДГЭА, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), кортикостерон и 17-гидроксипрогестерон определяли радиоиммунологическими методами с применением высокоспецифичных антисывороток [8].

Содержание лептина определяли иммуноферментным методом с помощью наборов DRG Diagnostics (GmBH, Германия); инсулин — методом радиоиммунологического анализа (РИА) с помощью набора ИБОХ (АМБ, Беларусь).

Пределы нормальных значений содержания гормонов для лиц данной возрастной группы и для использованных методов их определения таковы: кортизол 150–650 нмоль/л, тестостерон 13–33 нмоль/л, ДГЭА 15–65 нмоль/л, ДГЭАС — 800–6000 нмоль/л, лептин 0,5–8 нг/мл, инсулин 3–25 мЕД/л, кортикостерон 9,2–60 нмоль/л; прогестерон 0,8–3,9 нмоль/л, 17-гидроксипрогестерон 1,9–11,7 нмоль/л.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета SPSS (SPSS Inc., США). Данные представлены в виде медианы, 25–75 перцентилей, максимальных и минимальных значений. Связь между показателями оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

У обследованных пациентов среднее содержание гормонов колебалось в пределах физиологических значений, имея отклонения от нормы у отдельных пациентов (табл. 1).

Содержание лептина положительно коррелировало с ИМТ ($r = 0,28$, $p = 0,021$), уровнем инсулина ($r = 0,281$, $p = 0,02$), отрицательно — с уровнем тестостерона ($r = -0,34$, $p = 0,004$). Из надпочечниковых гормонов от уровня кортикостерона ($r = 0,245$, $p = 0,045$), ДГЭА ($r = 0,32$, $p = 0,002$) и

Таблица 2

Характеристика пациентов с высоким и нормальным уровнями лептина (медиана, 25–75 перцентили)

Показатель	Пациенты с нормальным уровнем лептина	Пациенты с высоким уровнем лептина	Значимость (p)
Возраст, годы	33 (27–39)	30 (24–39)	—
ИМТ, кг/м ²	28 (23–30)	29 (23–32)	—
Инсулин, мЕД/л	9 (6–15)	12 (9 ± 15)	—
Лептин, нг/мл	3 (0,8–5,3)	15,3 (12–23)	0,000001
Тестостерон, нмоль/л	16,5 (12–22)	13 (9–15)	—
Кортизол, нмоль/л	587 (368–653)	584 (452–791)	—
Кортикостерон, нмоль/л	17 (10–26)	30 (19–44)	0,006
ДГЭА, нмоль/л	24 (17–31)	28 (19–41)	0,01
ДГЭАС, нмоль/л	3316 (2572–4250)	4794 (3337–6342)	0,005
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,4 (1,8–3,2)	2,5 (1,9–3,3)	—

ДГЭАС ($r = 0,30$, $p = 0,010$) имели прямую корреляционную связь с содержанием лептина.

У 24 из 69 обследованных пациентов содержание лептина превышало верхнюю границу нормы. В соответствии с этим был проведен анализ распределения гормональных показателей у пациентов с нормальным и с повышенным уровнем лептина (табл. 2).

Как показали полученные результаты, у пациентов с повышенным уровнем лептина регистрируется увеличение содержания надпочечниковых гормонов, статистически значимое для ДГЭА, ДГЭАС и кортикостерона. При этом у пациентов с повышенным и нормальным уровнями лептина различия по ИМТ и возрасту отсутствовали.

У 23 из 69 обследованных пациентов содержание кортизола было повышенным и выходило за пределы нормальных значений. Результаты сравнительного анализа показателей у пациентов с высокими и нормальными значениями кортизола представлены в табл. 3. У пациентов с высоким

Таблица 3

Характеристика пациентов с высоким и нормальным уровнями кортизола (медиана, 25–75 перцентили)

Показатель	Пациенты с нормальным уровнем кортизола	Пациенты с высоким уровнем кортизола	p
Возраст, годы	33 (27–39)	30 (26–37)	—
ИМТ, кг/м ²	28 (23–32)	28 (23–31)	—
Инсулин, мЕД/л	11 (7–16)	11 (6–13)	—
Лептин, нг/мл	3 (0,8–5,3)	8 (12–23)	0,042
Тестостерон, нмоль/л	15,0 (11–22)	14 (9–17)	—
Кортизол, нмоль/л	490 (340–584)	744 (678–835)	0,00001
Кортикостерон, нмоль/л	19 (12–29)	28 (16–36)	0,043
ДГЭА, нмоль/л	23 (17–30)	31 (20–40)	0,041
ДГЭАС, нмоль/л	3213 (2521–4204)	4669 (3439–5519)	0,019
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,3 (1,8–3,3)	2,5 (2,1–3,3)	—

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Медиана, 25–75 перцентили	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст, годы	31 (26–39)	18	57
ИМТ, кг/м ²	28 (23–31)	20	40
Тестостерон, нмоль/л	14,4 (10–21)	1,9	36
Лептин, нг/мл	6 (1,5–11,7)	0,8	106
Инсулин, мЕД/л	10,5 (6,4–14,9)	2,7	117
Кортизол, нмоль/л	587 (422–684)	114	1389
Кортикостерон, нмоль/л	22 (13–31)	6	73
Прогестерон, нмоль/л	2,2 (1,4–3,1)	0,1	8,7
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,4 (1,8–3,3)	0,2	7,6
ДГЭА, нмоль/л	26 (18–33)	8	61
ДГЭАС, нмоль/л	3680 (2654–4838)	860	7800

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 в скобках — проценты.

Таблица 4

Распределение уровней гормонов (медиана, 25–75 процентиля) в зависимости от содержания кортикостерона

Показатель	Снижение медианы кортикостерона	Повышение медианы кортикостерона	p
ИМТ, кг/м ²	29 (26–32)	25 (22–32)	0,127
Возраст, годы	34 (29–39)	30 (24–36)	0,118
Тестостерон, нмоль/л	13,8 (1,9–28,5)	13,5 (10–20)	0,747
Прогестерон, нмоль/л	2,0 (1,6–3,1)	2,4 (1,2–3,4)	0,652
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,2 (1,8–3,2)	2,7 (1,8–3,4)	0,226
ДГЭА, нмоль/л	23 (16–28)	30 (21–40)	0,008
ДГЭАС, нмоль/л	2903 (2294–4001)	4250 (3306–5278)	0,0005
Лептин, нг/мл	3,5 (0,8–8,1)	7 (2,9–12,3)	0,048
Инсулин, мЕД/л	10,7 (7,4–15,9)	10,5 (6,1–14)	0,453
Кортикостерон, нмоль/л	13,3 (9–17)	32 (22–32)	0,000001
Кортизол, нмоль/л	582 (436–650)	626 (393–452)	0,199

уровнем кортизола отмечено также повышение содержания других надпочечниковых стероидов — кортикостерона, ДГЭА и ДГЭАС. Содержание лептина у них было статистически значимо увеличено. Различия по ИМТ, возрасту пациентов, содержанию инсулина и тестостерона в обеих подгруппах отсутствовали.

Поскольку у всех обследованных (за исключением одного пациента) содержание кортикостерона находилось в нормальных пределах, был проведен сравнительный анализ распределения гормональных показателей в подгруппах с содержанием кортикостерона выше и ниже медианы группы в целом (22 нмоль/л). У пациентов с относительно низкими значениями уровней кортикостерона, ДГЭА и ДГЭАС содержание лептина было также ниже, чем в подгруппе с высокими уровнями этих гормонов, и наоборот (табл. 4).

Возрастные различия, а также различия по ИМТ, содержанию инсулина и тестостерона в подгруппах отсутствовали.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что повышенное содержание кортикостероидов у пациентов с нарушениями репродуктивной функции ассоциировано с высоким уровнем лептина. Этот эффект не опосредован различиями по ИМТ, содержанию инсулина и андрогенов.

Биохимические механизмы взаимодействия лептина и кортикостероидов не нашли до настоящего времени удовлетворительного объяснения. Установлено, что лептин оказывает стимулирующее действие как на секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона [5, 21], так и на активность ферментных систем стероидогенеза непосредственно на уровне надпочечников [3]. Получены также экспериментальные данные, свидетельствующие об обратной зависимости влияния кортикостероидов на уровень лептина. У адrenaлэктомированных крыс содержание лептина резко падает. Замести-

Таблица 5

Распределение уровней гормонов (медиана, 25–75 процентиля) в зависимости от содержания инсулина

Показатель	Снижение медианы инсулина	Повышение медианы инсулина	p
ИМТ, кг/м ²	26 (22–28)	30 (26–32)	0,004
Возраст, годы	30 (26–40)	32 (28–39)	0,434
Тестостерон, нмоль/л	17,5 (11–23)	13 (10–16)	0,031
Прогестерон, нмоль/л	2,4 (1,3–3,2)	2,1 (1,4–3)	0,302
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	2,4 (1,8–3,3)	2,4 (1,8–3,3)	0,772
ДГЭА, нмоль/л	27 (18–32)	24 (17–36)	0,773
ДГЭАС, нмоль/л	3680 (2572–4610)	3660 (2934–5015)	0,776
Лептин, нг/мл	3,0 (0,8–9,1)	8 (3,7–15,3)	0,022
Инсулин, мЕД/л	7,0 (5,6–8,7)	15,6 (13–21)	0,00001
Кортикостерон, нмоль/л	23,4 (14–32)	20 (9–28)	0,148
Кортизол, нмоль/л	587 (381–691)	584 (432–669)	0,874

тельная терапия кортикостероном восстанавливает уровень лептина почти до исходного уровня [19].

При анализе содержания лептина в зависимости от уровня инсулина обнаружено, что в подгруппе пациентов с уровнем инсулина, превышающим медиану, наблюдалось статистически значимое повышение содержания лептина и ИМТ и понижение содержания тестостерона. По концентрации надпочечниковых гормонов значимых различий между подгруппами не выявлено (табл. 5). Согласно результатам нашего ранее проведенного исследования, наиболее высокий уровень лептина наблюдается у пациентов с высоким ИМТ в комбинации с низким уровнем тестостерона [1].

Корреляционный анализ Спирмена показал, что для всей группы обследованных пациентов характерны прямая зависимость уровня инсулина от ИМТ ($r = 0,48$, $p = 0,00004$) и содержания лептина ($r = 0,28$, $p = 0,02$) и обратная зависимость от концентрации тестостерона ($r = -0,35$, $p = 0,002$).

Таким образом, полученные данные показали, что содержание лептина модулируется физиологическими колебаниями уровней надпочечниковых гормонов и инсулина. Однако если взаимосвязь лептина и надпочечниковых гормонов не зависит от ИМТ, то взаимосвязь с инсулином имеет комплексный характер с участием таких факторов, как ИМТ и содержание тестостерона.

Выводы

1. Повышенный уровень кортикостероидов у мужчин с нарушениями репродуктивной функции ассоциирован с высоким уровнем лептина. Этот эффект не опосредован различиями в ИМТ, содержании инсулина и андрогенов.

2. Содержание лептина у мужчин с нарушениями репродуктивной функции положительно коррелирует с уровнем инсулина. Положительная взаимосвязь содержания инсулина и лептина имеет комплексный характер и зависит от ИМТ и уровня андрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Корякин М. В., Кацян Г. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 6—9.
2. Панков Ю. А. // Биохимия. — 1996. — Т. 61, № 6. — С. 984—992.
3. Blason-Laubert A., Zachmann M., Schoenle E. J. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1446—1454.
4. Considine R. V., Cooksey R. C., Williams I. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3551—3556.
5. Costa A., Poma A., Martignoni E. et al. // Neuroreport. — 1997. — Vol. 8. — P. 1131—1134.
6. Filer J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1407—1413.
7. Glasgow A., Haidan A., Hilbers U. et al. // Ibid. — P. 4459—4466.
8. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Szombathely, 1993. — P. 407—426.
9. Kolaczynski J. W., Nyce M. R., Considine R. V. et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45, N 5. — P. 699—701.
10. Laughlin G. A., Morales A. G., Yen S. S. C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1692—1696.
11. Malenstrom R., Gregoire F. N., Stanhope K. L. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 993—996.
12. Mantzoros C. S., Dunaif A., Flier J. S. // J. Clin. Endocrinol. — 1976. — Vol. 82. — P. 1687—1691.
13. Mueller W. M., Gregoire F. M., Stanhope K. L. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 551—558.
14. Murakami T., Iida M., Shima K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 214. — P. 1260—1267.
15. Pagano G., Gavallp-Perin P., Cassader M. et al. // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 72. — P. 1814—1820.
16. Sawchenko P. E. // J. Comp. Neurol. — 1998. — Vol. 402. — P. 435—441.
17. Segal K. R., Landt M., Klein S. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 891—897.
18. Sliker L. J., Sloop K. W., Surface P. L. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 5301—5304.
19. Spinedi E., Gaillard R. C. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 129. — P. 4016—4020.
20. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcote S. L. // WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992.
21. Swartz M. W., Seeley R. L., Campfield L. A. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 1101—1106.
22. Weinshtein S. P., Paquin T., Pritsker A., Haber R. S. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 441—445.

Поступила 12.01.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-056.52-053.2-07:616.154:577.17

О. В. Бородина, Е. А. Одуд, А. В. Тимофеев, Э. П. Касаткина

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ЛЕПТИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ¹

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, НПЦ медицинской биотехнологии (дир. — проф. С. М. Дудкин) Минздрава РФ

Целью исследования явилось изучение базальной секреции лептина и ее взаимосвязи с секрецией инсулина у детей и подростков с ожирением и с нормальной массой тела. Исследовали 66 детей и подростков в возрасте 11—16 лет, в том числе 48 лиц с ожирением. Оценивали антропометрические показатели, концентрации лептина в сыворотке крови натощак и динамику концентраций инсулина и глюкозы в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе. У детей и подростков с ожирением базальный уровень лептина был достоверно выше, чем у сверстников с нормальной массой тела. Абдоминально-висцеральная форма ожирения характеризовалась более высоким уровнем лептина, чем глютеофemorальная. Выявлены возрастные и половые особенности продукции лептина у детей и подростков при ожирении. Установлена связь продукции лептина с антропометрическими показателями. У детей и подростков с ожирением обнаружены положительная корреляция базального уровня лептина с суммарной секрецией инсулина на протяжении перорального теста и отрицательная корреляция базального уровня лептина с индексом чувствительности к инсулину.

The purpose of the study was to examine baseline leptin secretion and its association with insulin secretion in children and adolescents with obesity and in those having normal body weight. Sixty-six children and adolescents aged 11–16 years, including 48 individuals with obesity, were examined. Anthropometric indices, fasting serum leptin concentrations, and the time course of changes during a three-hour oral glucose test were assessed. In obese children and adolescents, the baseline level of leptin was significantly higher than in normally weighing children and adolescents of the same age. Abdominovisceral obesity showed a higher level of leptin than gluteofemor obesity. Age- and gender-specific features of leptin production were revealed in obese children and adolescents. There was an association of leptin production with anthropometric indices. Children and adolescents with obesity showed a positive correlation of the baseline level of leptin with overall insulin secretion during the oral test and a negative correlation of the baseline level of leptin with the insulin sensitivity index.

Лептин — гормон, секретируемый липоцитами, — регулирует секрецию ряда нейромедиаторов в гипоталамусе и таким образом влияет на энергетические, метаболические и нейроэндокринные процессы в организме [1]. Нарушение продукции и действия лептина играет немаловажную роль в патогенезе ожирения [2]. У некоторых больных с тяжелым ожирением имеется генетически детерми-

нированный дефицит лептина, однако у большинства лиц с ожирением уровень лептина повышен [1]. Доказано, что избыточная продукция лептина при ожирении связана со снижением чувствительности лептиновых рецепторов [1–3]. В то же время лептинорезистентность может быть обусловлена и другими причинами, ведущими среди которых являются хроническая гиперинсулинемия и (или) инсулинорезистентность [8]. Опубликованные данные о взаимоотношениях лептина и инсулина при ожирении противоречивы и требуют уточнения. Поэтому определение взаимосвязи между секреци-

¹Настоящее исследование проведено при поддержке ООО "Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ" (Германия).

ей и эффектами инсулина и лептина является одним из актуальных научных направлений.

Целью нашего исследования явились изучение половых и возрастных особенностей базальной секреции лептина у детей и подростков с ожирением и анализ взаимосвязи между секрецией лептина и инсулина.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 66 детей и подростков в возрасте 11–16 лет. Основную группу составили дети и подростки, страдающие ожирением, с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 95-ую перцентиль для данного возраста и пола. В контрольную группу включили детей и подростков с нормальной массой тела. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

ИМТ рассчитывали по формуле

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (в кг)} / \text{рост}^2 \text{ (в м)}.$$

Для определения характера распределения жира использовали показатель отношения окружности талии — ОТ (в см) к окружности бедер — ОБ (в см). При значениях ОТ/ОБ > 0,85 у девочек и > 0,9 у мальчиков констатировали абдоминальный тип ожирения [11]. Стадию полового развития оценивали по Таннеру [10].

Лабораторное обследование включало в себя измерение уровня лептина в сыворотке крови натощак, а также измерение уровней инсулина в сыворотке и уровней глюкозы в плазме в ходе 3-часового перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ). Нагрузка при ПТТГ составляла 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела (но не более 75 г) в 200 мл водного раствора. Кровь из вены брали натощак (0 мин) и через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин после приема глюкозы.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Число обследованных	48	18
Возраст, годы*	13,2 ± 1,56	13,2 ± 1,8
Отношение полов, м/ж	22/26	6/12
ИМТ, кг/м ² *	29 ± 4,2	18,6 ± 2,2
Число обследованных с абдоминально-висцеральной формой ожирения	26	0
девочки (ОТ/ОБ > 0,85)	14	0
мальчики (ОТ/ОБ > 0,9)	12	0
Распределение по стадиям полового развития:		
девочки:		
2	6 (12,5)	2 (11)
3	3 (7)	3 (17)
4	12 (25)	5 (28)
5	5 (10,5)	2 (11)
мальчики:		
2	7 (14,5)	2 (11)
3	4 (8)	2 (11)
4	7 (14,5)	1 (5,5)
5	4 (8)	1 (5,5)

Примечание. * — данные представлены в виде $M \pm \sigma$. В скобках — процент.

Концентрации инсулина и лептина в сыворотке определяли иммуноферментным методом с применением набора реагентов фирмы "DRG Diagnostics Inc." (США), концентрацию глюкозы в плазме — колориметрическим методом с применением набора реагентов фирмы "Вектор-Бест" (Россия).

Для оценки секреторной активности β-клеток и чувствительности к инсулину рассчитывали следующие показатели: 1) площадь под кривой секреции инсулина (S_{INS}), которую выражали в мкЕд/л/мин; 2) индекс инсулинорезистентности (HOMA_R) по формуле [9]

$$\text{HOMA}_R = G_0 \cdot \text{INS}_0 / 22,5,$$

где G_0 — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л), INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл); 3) индекс чувствительности к инсулину (ISI) по формуле [9]

$$\text{ISI} = 10\,000 / (G_0 \cdot \text{INS}_0 \cdot G_M \cdot \text{INS}_M)^{-2},$$

где G_0 — концентрация глюкозы в плазме на 0-й минуте ПТТГ (в ммоль/л), INS_0 — концентрация инсулина в сыворотке на 0-й минуте ПТТГ (в мкЕд/мл), G_M — средняя концентрация глюкозы в ходе ПТТГ (в ммоль/л), INS_M — средняя концентрация инсулина в ходе ПТТГ (в мкЕд/мл).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Biostat (© ИД "Практика", Москва).

Результаты и их обсуждение

Общепризнано, что у взрослых с ожирением уровень лептина гораздо выше, чем у лиц с нормальной массой тела [5, 6, 8]. Та же закономерность обнаружена и при обследовании детей и подростков с ожирением [2]. Наши данные согласуются с результатами предшествующих исследований: в основной группе средняя концентрация лептина натощак оказалась намного выше, чем в контрольной группе ($16,37 \pm 11,3$ и $3,1 \pm 3,6$ нг/мл соответственно; $p = 0,01$). Кроме того, мы выявили положительную, статистически значимую корреляцию между уровнем лептина и ИМТ ($r = 0,5$; $p = 0,002$).

Данные литературы о зависимости уровня лептина от формы ожирения противоречивы [5]. Наше исследование показывает, что у детей и подростков абдоминальная форма ожирения характеризуется более высоким уровнем лептина, чем глютеофеморальная ($20,1 \pm 13,7$ и $13,6 \pm 6,8$ нг/мл соответственно; $p = 0,04$).

Известно, что у взрослых в регуляции секреции лептина участвуют половые гормоны: андрогены ингибируют, а эстрогены стимулируют продукцию лептина [3]. Поэтому уровень лептина у женщин выше, чем у мужчин [6]. При сравнении уровней лептина у мальчиков и девочек контрольной группы мы установили, что у мальчиков уровень лептина достоверно ниже, чем у девочек ($0,58 \pm 0,2$ и $4,17 \pm 1,03$ нг/мл соответственно; $p = 0,03$). В основной группе средние уровни лептина у мальчиков и девочек не различались ($16,13 \pm 10,2$ и $18,08 \pm 12,1$ нг/мл соответственно).

Таблица 2
Базальные уровни лептина в основной и контрольной группах в зависимости от стадии полового развития ($M \pm \sigma$)

Стадия полового развития	Концентрация лептина в сыворотке, нг/мл			
	основная группа		контрольная группа	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки
2-я	18,7 $\pm$ 13,8	17,1 $\pm$ 10,6	1,45 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,1
3-я	14,3 $\pm$ 4,7	14,9 $\pm$ 5,2	0	5,3 $\pm$ 4,5
4-я	13,4 $\pm$ 10,2	15 $\pm$ 8	0	2,6 $\pm$ 2,8
5-я	15,2 $\pm$ 11,5	30,2 $\pm$ 18,5	0	8 $\pm$ 1,4
	$p = 0,04^*$			

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — значения получены с помощью критерия Манна—Уитни.

Анализ зависимости уровней лептина от стадии полового развития в контрольной группе выявил ряд закономерностей (табл. 2, см. рисунок, а). У мальчиков максимальный уровень лептина зарегистрировали на 2-й стадии полового развития. На 3—5-й стадии лептин у мальчиков не определялся. У девочек уровень лептина возрастал от II к V стадии полового развития. Эти результаты сходны с результатами R. Garcia-Mayor и соавт., изучавших секрецию лептина у большого числа детей с нормальной массой тела на разных стадиях пубертатного развития [7]. W. Blum и соавт. также показали, что на всех стадиях пубертата уровень лептина у здоровых мальчиков ниже, чем у здоровых девочек [4].

Анализ зависимости уровней лептина от пола и возраста в основной группе выявил ряд особенностей секреции лептина при ожирении (см. табл. 2; рисунок, б). Дети с ожирением независимо от пола на 2—4-й стадии полового развития имели близкие уровни лептина. Достоверные половые различия уровней лептина были зарегистрированы только на 5-й стадии, когда у девочек отмечались максимальные уровни лептина. У мальчиков продукция лепти-

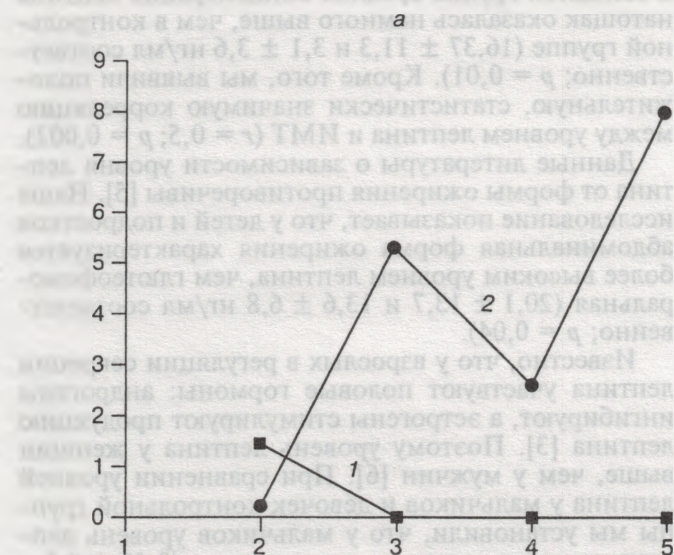
Таблица 3
Уровни лептина и показатели секреции инсулина в основной и контрольной группах ($M \pm \sigma$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Концентрация лептина натощак, нг/мл	16,37 $\pm$ 11,3	3,1 $\pm$ 3,6 $p = 0,01^*$
Концентрация инсулина натощак, мкЕд/мл	19,9 $\pm$ 8,7	13,6 $\pm$ 6,7 $p = 0,01^*$
HOMA _R	4,4 $\pm$ 2,3	2,9 $\pm$ 1,6 $p = 0,01^*$
ISI	56,4 $\pm$ 4,3	76,2 $\pm$ 5,5 $p = 0,008^*$
S _{INS} , мкЕд/мл/мин	74,9 $\pm$ 48,3	46,7 $\pm$ 21 $p = 0,009^*$

на на всех стадиях пубертата держалась приблизительно на одном уровне и не снижалась по мере полового созревания (в отличие от сверстников с нормальной массой тела) (см. табл. 2). Мы предполагаем, что нивелирование продукции лептина у мальчиков с ожирением в пубертатном периоде обусловлено нарушением метаболизма половых гормонов, а именно относительным избытком эстрогенов [2].

Наряду с половыми гормонами стимулятором секреции лептина является инсулин [3]. Поэтому многие авторы считают, что гиперлептинемия при ожирении вызвана гиперинсулинемией. Действительно, в ряде работ была обнаружена положительная корреляция между уровнями лептина и инсулина, особенно выраженная при ожирении. Однако в других работах корреляции между уровнями лептина и инсулина не выявили, что послужило основанием для другой точки зрения, отрицающей связь гиперлептинемии и гиперинсулинемии [5].

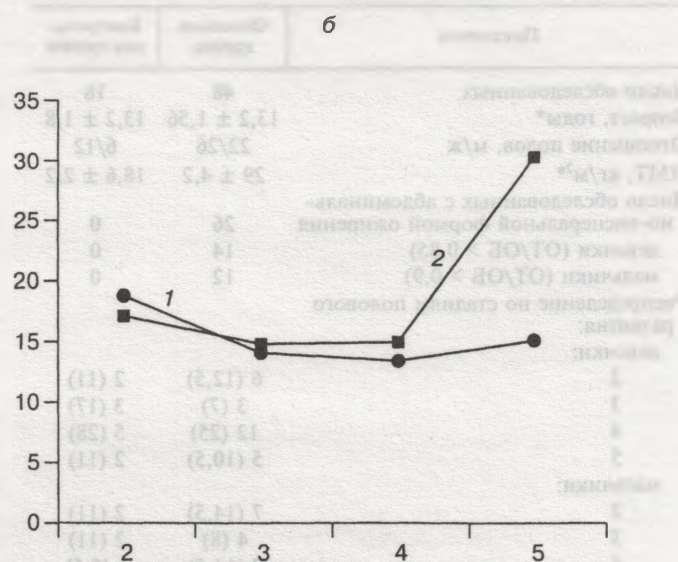
Наши результаты показывают, что у детей и подростков с ожирением наряду с высоким уровнем лептина отмечается и значительное повышение продукции инсулина (табл. 3). При этом усиливается не только базальная, но и стимулированная глюкозой секреция инсулина. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между уровнем



Зависимость базального уровня лептина в сыворотке у детей и подростков с нормальной массой тела (а) и с ожирением (б) от стадии полового развития.

1 — мальчики; 2 — девочки.

По осям ординат — уровень лептина (в нг/мл); по осям абсцисс — стадия полового развития по Таннеру.



лептина и базальным уровнем инсулина и между уровнем лептина и HOMA_R . В то же время между уровнем лептина и S_{INS} обнаружили положительную ($r = 0,35$; $p = 0,01$), а между уровнем лептина и ISI — отрицательную корреляцию ($r = -0,39$; $p = 0,006$). Эти результаты позволяют предполагать, что гиперлептинемия у детей и подростков с ожирением, как и гиперинсулинемия, связана с инсулинорезистентностью и может служить дополнительным маркером этого состояния.

Выводы

1. Ожирение у детей и подростков сопровождается значительным усилением базальной продукции лептина. Абдоминально-висцеральная форма ожирения характеризуется более высоким уровнем лептина, чем глютеофеморальная.

2. У мальчиков и девочек с нормальной массой тела уровни лептина различаются на всех стадиях пубертатного периода. У детей и подростков с ожирением половые различия уровней лептина проявляются только на 5-й стадии, что может быть связано с нарушением баланса половых гормонов.

3. У детей и подростков с ожирением повышение базального уровня лептина коррелирует с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину. Таким образом, гиперлептинемия у детей и подростков может рассматриваться как дополнительный маркер инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манцорос Х. С. // Междунаро. журн. мед. практики. — 2000. — № 9. — С. 57–67.
2. Солнцева А. В. // Мед. новости. — 2001. — № 9. — С. 29–31.
3. Терещенко И. В. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 40–46.
4. Blum W. F., Englaro P., Hanitsch S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2904–2910.
5. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292–295.
6. Friedman J. M. // Nutr. Rev. — 1998. — Vol. 56. — P. 38–46.
7. Garcia-Mayor R. V., Andrade M. A., Rios M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2849–2855.
8. Ronnema T., Karonen S. N., Rissanen A. et al. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 26–31.
9. Stumvoll M., Mitracou A., Pimenta W. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 295–301.
10. Tanner J. W., Davies P. W. S. // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 107. — P. 317.
11. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series N 854. — Geneva, 1995.

Поступила 11.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.3-06:616.441-078.33

В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН — НОСИТЕЛЬНИЦ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ¹

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

С целью выявления факторов риска развития гестационной гипотироксинемии у женщин — носительниц антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) во время беременности проведено исследование, в которое были включены 73 женщины на разных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) при первичном обследовании; повышение уровня АТ-ТПО более 100 мЕд/л; отсутствие данных о патологии ЩЖ в прошлом. В контрольную группу вошли 128 беременных женщин без патологии ЩЖ. При оценке функции ЩЖ у женщин с АТ-ТПО, которые получали и не получали физиологические дозы йода, каких-либо различий к концу беременности не выявлено. Отношение шансов развития гипотироксинемии во время беременности у женщин с уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л составило 3,14. В подгруппе женщин с АТ-ТПО и увеличением объема ЩЖ во II триместре беременности уровень fT_4 был значимо ниже, а уровень ТТГ — значимо выше, чем в контрольной группе. С помощью логистического регрессионного анализа было показано, что наиболее значимым предиктором развития гипотироксинемии у женщин с АТ-ТПО во время беременности является относительно высокий уровень ТТГ на ранних сроках гестации. Сделан вывод о целесообразности рассмотрения вопроса о превентивной терапии левотироксином у женщин — носительниц АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ и относительно высоким для ранних сроков беременности уровнем ТТГ (более 2 мЕд/л).

To define risk factors for gestational hypothyroxinemia in females carrying thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab) during pregnancy, a study was performed, which included 73 females at different periods of pregnancy in accordance with the following criteria: the lack of impaired dysfunction of the thyroid gland (TG) on primary examination; elevated TPO Ab levels (more than 100 mEU/l); no history of TG pathology. The control group comprised 128 pregnant females without TG pathology. Evaluation of TG function in females with TPO Ab who received and did not the physiological doses of iodine revealed that the function did not differ by the end of pregnancy. The odds ratio for hypothyroxinemia in pregnant females with more than 100 mEU/l of TPO Ab was 3.14. In a subgroup of females with TPO Ab and the enlarged TG in the second trimester, the level of fT_4 was significantly lower and that of thyroid-stimulating hormone (TSH) was significantly higher than those in the control group. Logistic regression analysis indicated that a relatively high level of TSH in early gestation was most significant in females with TPO Ab. It is concluded that it is expedient to consider whether preventive levothyroxine therapy is performed in females who carry TPO Ab with the enlarged TG and with TSH level that is relatively high (more than 2 mMe/l) for early pregnancy.

¹Работа выполнена при спонсорской поддержке компании "Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ" (Германия).

Изучение патологии ЩЖ во время беременности обусловлено рядом объективных сложностей, которые отражают современный уровень представлений по этой проблеме. В частности, изменение метаболизма тиреоидных гормонов и йода на протяжении беременности, динамически меняющееся взаимодействие гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода приводит к тому, что принципы диагностики и лечения заболеваний ЩЖ у беременных существенно отличаются от традиционных. Дополнительные сложности вносит тот факт, что проблема нормативов уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов, которые теоретически должны различаться на разных сроках беременности, остается предметом дискуссий [9].

Носительство антител к щитовидной железе (ЩЖ) является достаточно распространенным феноменом (3—18%) в общей популяции и известным фактором риска развития гипотиреоза [1]. По данным Вигемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщины с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и эутиреозом (нормальный уровень ТТГ) составляет всего 2,1% [16]. Тем не менее беременность является мощным физиологическим стимулятором ЩЖ и, по некоторым данным [5—7], само по себе носительство АТ-ТПО является фактором риска так называемой гестационной гипотироксинемии и даже сопряжено с некоторым риском ухудшения показателей, характеризующих психическое развитие детей [8, 14, 15]. Все это позволило ряду авторов предложить широкий скрининг нарушений функции ЩЖ на ранних сроках беременности и перед ее планированием [7], что подчеркивает актуальность изучения этой проблемы.

Распространенность носительства АТ-ТПО среди женщин репродуктивного возраста достаточно велика и составляет около 10% [7]. По данным нашего исследования, в случайной выборке беременных в Москве уровень АТ-ТПО превысил 150 мЕд/л у 9,8%, при этом нами не получено данных о том, что в общей (несмещенной) выборке женщин — носительниц АТ-ТПО повышен риск развития гипотироксинемии [3]. По нашему представлению, такой результат был вполне прогнозируем, поскольку было бы странным ожидать, что риск гес-

тационной гипотироксинемии имеет практически каждая десятая беременная женщина. В связи с этим было сделано предположение о гетерогенности группы женщин — носительниц АТ-ТПО и необходимости поиска дополнительных факторов риска гипотироксинемии, чему и посвящена данная работа.

Материалы и методы

Пациенты. В основную группу были включены 73 женщины на разных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции ЩЖ при первичном обследовании, повышение уровня АТ-ТПО более 100 мЕд/л, отсутствие сведений о какой-либо патологии ЩЖ в прошлом, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии. Среди этих 73 женщин 41 была обследована в динамике. В контрольную группу вошли 128 беременных женщин без патологии ЩЖ, которые отвечали следующим критериям: отсутствие нарушения функции ЩЖ до и на протяжении беременности, отсутствие увеличения ЩЖ (объем менее 18 мл), отсутствие повышения уровня АТ-ТПО, отсутствие клинически значимых (диаметром более 1 см) узловых образований ЩЖ по данным УЗИ, отсутствие тяжелой соматической патологии. В контрольной группе 93 из 128 женщин на протяжении всей беременности получали индивидуальную йодную профилактику, подразумевающую прием 150—200 мкг йодида калия в виде отдельных препаратов (калия йодид 200) или в составе поливитаминных комплексов для беременных (табл. 1). Указанная подгруппа женщин была обозначена как "идеальная" контрольная, поскольку вошедшие в нее женщины наряду с тем, что исходно не имели никакой патологии ЩЖ, получали адекватное количество йода, что исключало развитие относительной гестационной гипотироксинемии, связанной с его дефицитом. Обследование подразумевало определение уровней ТТГ, свободного T_4 (fT_4), АТ-ТПО, УЗИ ЩЖ с определением ее объема, а также изучение гинекологического анамнеза. Кроме того, после родов у части женщин удалось получить информацию о массе тела плода и числе баллов по шкале Апгар при рождении.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток, включенных в исследование, и их гинекологический анамнез (Ме [25; 75])

Группа обследованных	Число обследованных	Возраст, годы	Число беременностей, включая настоящую	Число самопроизвольных выкидышей		Роды (в анамнезе)		Число женщин, получавших йодную профилактику	
				абс.	%	число родов	число женщин	абс.	%
Основная: всего	73	27 [25; 32]	2 [1; 3]	15	(20,5)	1	18	48	65,8
						2	4		
						> 2	2		
						1	12		
						2	3		
в динамике	41	28 [25; 31]	2 [1; 4]	8	19,5	> 2	1	15	36,6
						2	3		
						> 2	1		
Контрольная (всего)	128	26 [22,8; 30]	2 [1; 2,3]	18	14	1	30	93	72,7
						2	1		
						3	1		

Лабораторные и инструментальные методы. Уровень ТТГ оценивали иммунометрическим методом наборами "Immulite" (норма 0,4—4 мЕд/л), уровень fT_4 — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма 11,5—23,2 пмоль/л), уровень АТ-ТПО — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма < 35 мЕд/л). УЗИ проводили на аппарате "Hitachi EUB-405" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981).

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Использовали критерий Манна—Уитни (показатель T) для сравнения независимых выборок, тест Уилкоксона (показатель U) для сравнения связанных выборок, а также расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для сравнения нескольких групп количественных данных использовали тест Крускала—Уоллиса (критерий H); множественные сравнения с контрольной группой или между группами проводили с использованием критерия Данна (Q). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 . Расчет отношения шансов (odds ratio) проводили по общепринятой формуле [2]. С целью выявления прогностических факторов (предикторов) развития гипотироксинемии у женщин — носительниц АТ-ТПО использовали логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, статистики Вальда χ^2 , отношения шансов и индивидуальных показателей риска. Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (Ме — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

1. Функция ЩЖ на разных сроках беременности. В связи с тем что функционирование ЩЖ в значительной мере различается в 1-й и 2-й половине беременности и даже в отдельных триместрах, данные гормонального исследования анализировали в зависимости от сроков беременности. При оценке функции ЩЖ у женщин с АТ-ТПО (табл. 2), которые получали ($n = 48$) и не получали ($n = 25$) физиологические дозы йода, каких-либо различий к концу беременности не получено, в связи с чем

можно сделать вывод о безопасности индивидуальной йодной профилактики в плане нарушения функции ЩЖ для женщин — носительниц АТ-ТПО во время беременности. Кроме того, отсутствие указанных различий позволило объединить пациенток с АТ-ТПО, получавших и не получавших йод, для дальнейшего анализа в одну группу.

Поскольку часть женщин контрольной группы не получали на протяжении беременности йодную профилактику, была выделена так называемая "идеальная" контрольная группа женщин без патологии ЩЖ, которые на протяжении большей части беременности получали физиологические дозы йода. Среди 93 женщин этой группы 31 была обследована в I триместре, 45 — во II и 17 — в III (табл. 3). В группе женщин с АТ-ТПО во II триместре 5, а в III — 9 женщинам была назначена терапия левотироксином в связи с явной тенденцией к снижению уровня fT_4 . Результаты их гормонального исследования до назначения препарата также учитывали в расчетах. Таким образом, среди 73 женщин — носительниц АТ-ТПО явная гипотироксинемия ($fT_4 < 11,5$ пмоль/л) развилась у 14 (19,2%). Среди 128 женщин контрольной группы гипотироксинемия выявлялась статистически значимо реже ($n = 9$; $\chi^2 = 5,5$; $p = 0,018$), при этом всегда в III триместре беременности. С учетом этих показателей отношение шансов (odds ratio) развития гипотироксинемии у женщин с уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л составило 3,14. Поскольку в данном случае речь идет об исследовании случай—контроль, высказаться об относительном риске гипотироксинемии не представляется возможным.

Как следует из табл. 3, различий между уровнями ТТГ и fT_4 в общей группе пациенток — носительниц АТ-ТПО в I триместре беременности не выявлено. В связи с этим было выдвинуто предположение о том, что одно только носительство АТ-ТПО (уровень более 100 мЕд/л) не является единственным фактором риска нарушения функции ЩЖ во время беременности, и в этой группе женщин необходим поиск дополнительных факторов риска развития гипотироксинемии. Косвенное подтверждение этому было получено при разделении группы пациенток — носительниц АТ-ТПО на подгруппы с зобом (объем ЩЖ > 18 мл; $n = 26$) и с нормальным объемом ЩЖ. Как показали результаты анализа, уровни ТТГ и fT_4 во II триместре беременности статистически значимо различались между четырьмя выделенными группами (см. табл. 3). При множественных сравнениях с использованием критерия Данна выявлено, что эти различия опре-

Таблица 2

Уровень ТТГ и fT_4 в группах женщин — носительниц АТ-ТПО, получавших ($n = 48$) и не получавших ($n = 25$) йодную профилактику на протяжении беременности (Ме [25; 75])

Срок беременности	ТТГ, мЕд/л		fT_4 , пмоль/л	
	йодная профилактика	без йодной профилактики	йодная профилактика	без йодной профилактики
1-я половина	1,46 [0,67; 1,85] ($n = 41$)	1,13 [0,44; 1,6] ($n = 21$)	16,1 [15,1; 17,3] ($n = 34$)	14,6 [14,2; 15,1] ($n = 10$)
2-я половина	1,71 [1, 26; 2,2] ($n = 33$)	1,32 [1,0; 1,9] ($n = 17$)	13,9 [12, 6; 14,5] ($n = 28$)	13,2 [12,2; 13,9] ($n = 14$)
$T(p)$ во 2-й половине беременности	368 (0,19)		242,5 (0,12)	

Таблица 3

Функция ЩЖ у женщин — носительниц АТ-ТПО разных подгрупп и "идеальной" контрольной группы (Ме [25; 75])

Контроль- ная группа (n = 93)	Женщины — носительницы АТ-ТПО						Контрольная группа (n = 93)		Н ¹ (p) (для ТТГ)	Н ² (p) (для Т ₄)
	общая группа (n = 73)		объем ЩЖ < 18 мл (n = 47)		объем ЩЖ > 18 мл (n = 26)		ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л		
	ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л				
I	1,1 [0,42; 1,63]	14,1 [13,0; 19,35]	1,2 [0,59; 1,6]	16,6 [15,4; 18,1]	0,6 [0,32; 1,66]	15,1 [14,7; 16,8]	0,8 [0,4; 1,3]	16,3 [15,0; 18,0]	2,2 (0,72)	2,1 (0,8)
II	1,6 [1,0; 2,42]	13,4 [12,1; 14,6]	1,5 [0,72; 1,85]	14,5 [12,8; 15,6]	1,9 [1,12; 2,65]	12,75 [11,9; 13,4]	1,0 [0,67; 1,6]	15,35 [13,8; 16,6]	10,8 (0,017) ³	13,0 (0,006) ⁴
III	1,3 [0,8; 2,14]	12,4 [10,5; 13,9]	1,0 [0,58; 2,2]	13,4 [12,2; 14,6]	1,4 [1,0; 2,01]	12,7 [10,1; 14,6]	1,32 [0,87; 1,93]	14,4 [13,0; 15,7]	1,3 (1,0)	13,2 (0,005) ⁵
Н ⁶ (p)	—	35,3 (< 0,001)	—	20,1 (< 0,001)	—	10,7 (0,005)	—	0,359 (0,836)	—	—
Q ¹ (Q ²)	—	3,4* (5,7*)	—	2,8* (4,3*)	—	2,8* (3,0*)	—	—	—	—

¹N — критерий Крускала—Уоллиса при сравнении уровней ТТГ в разных группах (в строках таблицы) по триместрам беременности.

²N — критерий Крускала—Уоллиса при сравнении уровней fT₄ в разных группах по триместрам беременности.

³При множественных сравнениях между группами с помощью критерия Данна получены статистически значимые различия по уровню ТТГ между контрольной группой и общей группой пациенток с АТ-ТПО (Q = 2,4; p < 0,05), а также между контрольной группой и группой пациенток с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и увеличенным объемом ЩЖ (Q = 2,7; p < 0,05).

⁴При множественных сравнениях между группами с помощью критерия Данна получены статистически значимые различия по уровню fT₄ между контрольной группой и общей группой пациенток с АТ-ТПО (Q = 3,3; p < 0,05), а также между контрольной группой и группой пациенток с АИТ и увеличенным объемом ЩЖ (Q = 2,6; p < 0,05).

⁵При множественных сравнениях между группами с помощью критерия Данна получены статистически значимые различия по уровню fT₄ между контрольной группой и общей группой пациенток с АТ-ТПО (Q = 2,8; p < 0,05), а также между контрольной группой и группой пациенток с АИТ и увеличенным объемом ЩЖ (Q = 3,4; p < 0,05).

⁶N — критерий Крускала—Уоллиса при сравнении уровней fT₄ в одной и той же группе (в столбцах) между триместрами беременности.

Q¹ — критерий Данна для различий уровней fT₄ между I и II триместрами (* — p < 0,05).

Q² — критерий Данна для различий уровней fT₄ между I и III триместрами (* — p < 0,05).

делялись подгруппой пациенток с увеличенным объемом ЩЖ, тогда как показатели функции ЩЖ в группе носительниц АТ-ТПО без зоба не отличались от группы женщин без патологии ЩЖ, которые получали йодную профилактику. Аналогичная закономерность выявлена и в отношении уровня fT₄ (но не ТТГ) в III триместре беременности (рис. 1).

Если проанализировать представленные на рис. 1 диаграммы, можно заметить, что описанная тенденция к постепенному снижению уровня fT₄ от триместра к триместру имеет место и в контрольной группе, т. е. у женщин без патологии ЩЖ. Тот факт, что уровень fT₄ на поздних сроках беременности в норме всегда ниже, чем на ранних, а зачастую ниже норматива, предлагаемого для взрослых, хорошо известен [9, 11, 13] и связывается со значительным возрастанием тироксинсвязывающей активности плазмы к концу беременности, а также с методикой гормонального исследования. Тем не менее, по нашим данным, статистически значимых различий между уровнями fT₄ по триместрам беременности в контрольной группе не выявлено (H = 0,359; p = 0,836). Следует заметить, что в данном случае речь не идет об оценке динамики уровня fT₄ у одних и тех же пациенток (анализ повторных изменений), поскольку не все пациентки были обследованы в каждом триместре, в связи с чем и были использованы тесты Крускала—Уоллиса и Данна. Наряду с этим при аналогичном сравнении уровня fT₄ в различных подгруппах женщин — но-

сительниц АТ-ТПО (см. табл. 3), выяснилось, что во всех 3 выделенных группах женщин — носительниц АТ-ТПО, т. е. независимо от исходного объема ЩЖ, эти показатели были статистически значимо

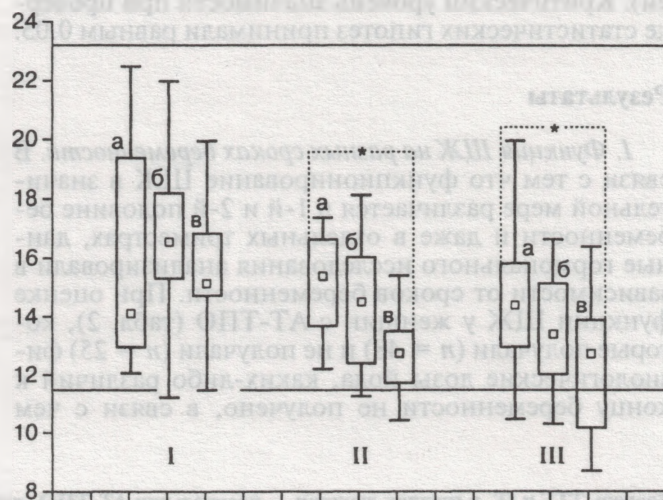


Рис. 1. Уровень fT₄ в контрольной группе женщин без патологии ЩЖ (a), у женщин — носительниц АТ-ТПО с нормальным объемом ЩЖ (б) и у женщин — носительниц АТ-ТПО с зобом (в) в разные триместры беременности (Ме 25 и 75% — минимальное и максимальное значение). Горизонтальными линиями обозначены границы нормы для уровня fT₄ (11,5–23,2 пмоль/л). * — p < 0,05 по критерию Данна после обнаружения различий в тесте Крускала—Уоллиса.

По оси ординат — уровень fT₄ (в пмоль/л); по оси абсцисс — триместры беременности.

выше в I триместре по сравнению со II и III, тогда как различий между показателями II и III триместров не выявлено. Это, с одной стороны, свидетельствует о том, что женщины с АТ-ТПО имеют несколько повышенный риск гипотироксинемии, а с другой, вероятно, иллюстрируют известную закономерность [6], в соответствии с которой в 1-й половине беременности (I и II триместры) происходит наибольшая физиологическая стимуляция ЩЖ, уменьшающаяся к концу беременности.

Статистически значимая динамика уровня ТТГ от I триместра беременности к III закономерно обнаруживалась во всех группах, включая контрольную ($N = 9,3$; $p = 0,009$; $Q = 3,0$; $p < 0,05$ между I и III триместрами), что отражает физиологическую закономерность постепенного повышения уровня ТТГ по мере увеличения срока беременности [6]. Число пациенток, у которых уровень ТТГ повышался до высоконормального (> 3 мЕд/л), рассениваемого рядом исследователей уже не как физиологический [7, 9], значимо не различалось между группами: в контрольной группе — 2 из 93 пациенток, в общей группе пациенток с АТ-ТПО — 1 из 73, в группе женщин с АТ-ТПО и зобом — 1 из 26, а без зоба — 1 из 47.

II. Предикторы гестационной гипотироксинемии.

Наиболее важной задачей исследования явилась попытка выделения в общей группе беременных женщин — носительниц АТ-ТПО подгруппы с максимальным риском развития гипотироксинемии, что позволило бы определить показания к превентивному назначению заместительной терапии левотироксином. Результаты предыдущего анализа показали, что, судя по всему, одно только носительство АТ-ТПО при отсутствии других проявлений аутоиммунного тиреоидита не определяет существенный риск развития гипотироксинемии, хотя в целом он, безусловно, выше, чем в контрольной группе.

С этой целью для анализа данных использовали логистический регрессионный анализ. В эту часть исследования была включена 41 женщина с АТ-ТПО, которая была обследована в динамике, т. е. в начале и в конце беременности. Для моделирования взаимосвязи различных факторов (уровня ТТГ, fT_4 , АТ-ТПО и объема ЩЖ в начале беременности) и риска развития гипотироксинемии на протяжении беременности женщины были разделены на 2 группы в зависимости от уровня fT_4 во 2-й полови-

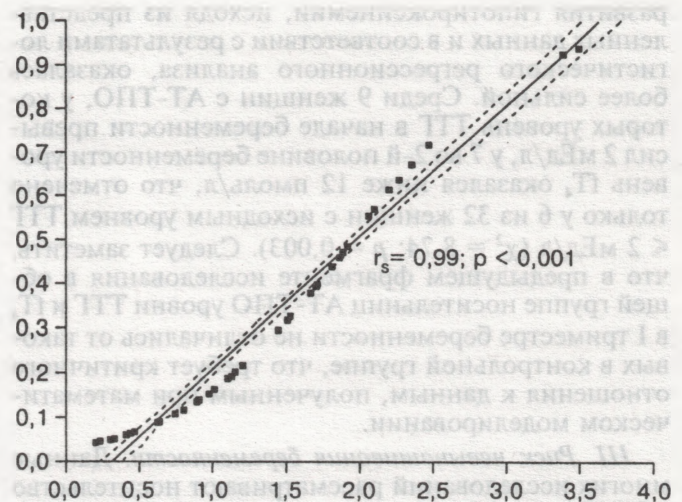


Рис. 2. Зависимость вероятности развития гипотироксинемии ($fT_4 < 12$ пмоль/л) на протяжении беременности от уровня ТТГ в ее начале. Представлена регрессия и ее 95% доверительный интервал. Точками обозначены индивидуальные вероятности развития гипотироксинемии у 41 женщины с АТ-ТПО, рассчитанные с использованием логистического регрессионного анализа (см. табл. 4).

По оси ординат — вероятность развития гипотироксинемии; по оси абсцисс — исходный уровень ТТГ (в мЕд/л).

не беременности. Среди 41 женщины, обследованной в динамике, уровень fT_4 во 2-й половине беременности достиг относительно низких значений (менее 12 пмоль/л) у 13 (31,7%). Результаты применения метода логистической регрессии по выявлению наиболее значимых предикторов развития гипотироксинемии в группе женщин — носительниц АТ-ТПО представлены в табл. 4. Относительный вклад отдельных предикторов выражается величиной статистики Вальда χ^2 . Как это следует из приведенных данных, риск развития гипотироксинемии положительно и статистически значимо коррелирует с уровнем ТТГ и отрицательно — с уровнем fT_4 , при этом не определяется такими показателями, как уровень АТ-ТПО и исходный объем ЩЖ. Таким образом, основными предикторами гипотироксинемии у беременных женщин с АТ-ТПО являются относительно высокий уровень ТТГ (рис. 2) и относительно низкий уровень fT_4 в начале беременности, при этом в соответствии с данной математической моделью риск развития гипотироксинемии не определяется уровнем АТ-ТПО и объемом ЩЖ.

Эту концепцию подтверждает тот факт, что в начале беременности уровень ТТГ у женщин, у которых во 2-й ее половине развилась гипотироксинемия ($fT_4 < 12$ пмоль/л), оказался статистически значимо выше ($T = 402,0$; $p < 0,001$) такового у женщин с нормальным уровнем fT_4 (0,98 [0,46; 1,5] мЕд/л против 2,06 [1,8; 2,1] мЕд/л). Аналогичная закономерность была выявлена и в отношении fT_4 , уровень которого в начале беременности был значимо выше в группе женщин, у которых он оставался нормальным на протяжении всей беременности (15,5 [14,7; 17,6] пмоль/л против 14,5 [12,4; 14,6] пмоль/л; $T = 173,5$; $p = 0,005$). Тем не менее связь уровня ТТГ в начале беременности и риска

Таблица 4

Показатели логистической регрессии оценки предикторов гипотироксинемии в группе женщин — носительниц АТ-ТПО ($n = 41$; для всей модели $p = 0,0008$)

Предикторы гипотироксинемии	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда χ^2	Достигнутый уровень значимости	Отношение шансов
Уровень ТТГ в начале беременности	1,99	7,35	0,001	7,34
Уровень fT_4 в начале беременности	-0,45	5,05	0,03	0,64
Уровень АТ-ТПО	-0,32	0,24	0,63	0,72
Исходный объем ЩЖ	0,006	0,005	0,94	1,0

развития гипотироксинемии, исходя из представленных данных и в соответствии с результатами логистического регрессионного анализа, оказалась более сильной. Среди 9 женщин с АТ-ТПО, у которых уровень ТТГ в начале беременности превысил 2 мЕд/л, у 7 во 2-й половине беременности уровень fT_4 оказался ниже 12 пмоль/л, что отмечено только у 6 из 32 женщин с исходным уровнем ТТГ ≤ 2 мЕд/л ($\chi^2 = 8,74$; $p = 0,003$). Следует заметить, что в предыдущем фрагменте исследования в общей группе носительниц АТ-ТПО уровни ТТГ и fT_4 в I триместре беременности не отличались от таковых в контрольной группе, что требует критичного отношения к данным, полученным при математическом моделировании.

III. Риск невынашивания беременности. Данные многих исследований рассматривают носительство АТ-ТПО как самостоятельный фактор риска самопроизвольного прерывания беременности [12]. В группе женщин — носительниц АТ-ТПО самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе имело место у 20,6% (у 15 из 73), а в контрольной группе — у 14% (у 18 из 128). Отсутствие статистически значимых различий этих показателей ($\chi^2 = 0,66$; $p = 0,42$) не позволило сделать аналогичный вывод при анализе нашего материала.

IV. Развитие новорожденных. Наблюдавшиеся нами женщины рожали в различных родовспомогательных учреждениях Москвы, что затруднило унифицированный сбор информации и не могло обеспечить использование единых критериев диагностики патологии беременной и плода. Наиболее интересные данные, а именно показатели физического и психического развития детей, вероятно, будут получены при дальнейших исследованиях. По баллам шкалы Апгар, которая весьма субъективно и грубо характеризует состояние новорожденного, каких-либо различий между группами не выявлено. У большей части женщин удалось получить информацию о массе тела новорожденных, но каких-либо различий по этому показателю между контрольной группой ($n = 70$; 3325 [3056; 3598] г) и общей группой женщин с АТ-ТПО ($n = 49$; 3380 [3100; 3670] г; $T = 3055,5$; $p = 0,53$), а также подгруппами женщин, у которых определялась явная гипотироксинемия и увеличение объема ЩЖ, не выявлено.

Обсуждение

Разноречивость многочисленных исследований, посвященных аутоиммунной и йоддефицитной патологии ЩЖ у беременных, имеет ряд объективных предпосылок. Во-первых, эти исследования проводятся в странах с различным йодным обеспечением; во-вторых, в такие исследования включают достаточно разнородные выборки женщин (начиная от пациенток центров по лечению бесплодия, заканчивая женщинами, активно обращающимися к эндокринологу, и случайными выборками, при этом о последних речь идет достаточно редко). Наконец, в-третьих, существенные сложности создает отсутствие единых представлений о нормативах для уровней гормонов, в первую оче-

редь для fT_4 , на результаты определения которого оказывают заметное влияние как эндогенные факторы, так и в значительной мере используемые методы гормонального анализа [11].

Наше недавнее исследование [3], в которое с целью оценки реальной распространенности патологии ЩЖ у беременных была включена случайная выборка женщин, не подтвердило достаточно распространенное представление о том, что носительство АТ-ТПО является фактором риска гипотироксинемии. Как уже указывалось, это позволяет косвенно предположить, что одно только носительство АТ-ТПО при отсутствии других признаков аутоиммунной патологии ЩЖ в полной мере не определяет риск гестационной гипотироксинемии.

В данном исследовании, в которое были включены менее однородная выборка женщин — носительниц АТ-ТПО и контрольная группа, было показано, что тенденция к снижению функции ЩЖ в большей мере наблюдается в подгруппе женщин — носительниц АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ. Судя по всему, именно за счет этой подгруппы общий риск гипотироксинемии у женщин — носительниц АТ-ТПО больше, чем в контрольной группе (отношение шансов 3,14).

Результаты логистического регрессионного анализа оказались наиболее интересными, хотя, как и в случае анализа любой математической модели, требующими наиболее осторожной интерпретации. Во-первых, было показано, что вероятность развития гипотироксинемии статистически значимо и сильно коррелирует с уровнем ТТГ в начале беременности и в несколько меньшей степени — с уровнем fT_4 в этот период, при этом при уровне ТТГ > 2 мЕд/л эта вероятность превышает 50%. Такое же предположение уже выдвигал D. Glinoe [7] и даже предлагал базирующийся на нем алгоритм диагностики гипотиреоза у беременных, но в нашей работе он получил фактическое обоснование. Во-вторых, было показано, что риск развития гипотироксинемии не связан с уровнем АТ-ТПО. Возможно, это отражает тот факт, что во время беременности, на фоне естественной иммуносупрессии, происходит закономерное снижение уровня АТ-ТПО по мере увеличения срока гестации [6].

Тем не менее, как уже указывалось, к результатам нашего исследования необходимо относиться критично, особенно в аспекте рекомендаций о целесообразности превентивной терапии левотироксином в отдельных группах пациенток — носительниц АТ-ТПО. В первую очередь это связано с тем, что теоретически обоснованный термин "гестационная гипотироксинемия" на сегодняшний день еще не имеет конкретных диагностических критериев, но уже активно используется во многих исследованиях. Авторы практически всех опубликованных работ исходят из того, что низконормальный, а тем более сниженный уровень fT_4 нефизиологичен для нормальной беременности. Тем не менее если в отношении 1-й половины беременности это положение не вызывает особых возражений, то, как показали результаты ряда исследований [11, 13] и собственный опыт, в конце беременности уровень fT_4 в ряде случаев оказывается сниженным и у

женщин без каких-либо признаков патологии ЩЖ и получавших индивидуальную йодную профилактику. В то же время этот феномен чаще встречается у носительниц АТ-ТПО и в условиях выраженного йодного дефицита [4, 13].

Очень важен вопрос о том, насколько оправдано превентивное назначение левотироксина женщинам с повышенным риском гестационной гипотироксинемии (АТ-ТПО в сочетании с относительно высоким уровнем ТТГ и увеличением ЩЖ). Несмотря на всю простоту и, судя по всему, безопасность такого назначения, эта рекомендация, которую, следуя логике, даем и мы, еще не получила окончательного подтверждения. В первую очередь это связано с тем, что она пока базируется преимущественно на исследованиях, изучавших такой суррогатный показатель, как динамика уровня тиреоидных гормонов, методология определения которого во время беременности во многом несовершенна. На сегодняшний день существует очень мало подтверждений того факта, что носительство АТ-ТПО в сочетании с указанными факторами сопровождается существенным риском нарушения развития плода. Особое внимание многих исследователей привлекает работа V. Pop и соавт. [15], в которой изучалось психомоторное развитие 10-месячных младенцев и было показано, что дети, у матерей которых уровень fT_4 на 12-й неделе беременности находился ниже 10-го перцентиля, имели повышенный относительный риск (5,8) психомоторных расстройств. Тем не менее это и несколько других подобных исследований оставляют ряд вопросов, открывающих перспективу для дальнейших исследований. Во-первых, является ли гипотироксинемия самостоятельным и единственным фактором, прямое воздействие которого обуславливает риск нарушения развития плода? Так, в другой работе V. Pop и соавт. [14] показано, что у детей, матери которых во время беременности были носительницами АТ-ТПО без снижения функции ЩЖ, определялось снижение коэффициента интеллектуального развития (IQ) на 10 пунктов. Еще одно, наиболее серьезное возражение полученным данным заключается в том, что остается не вполне понятным, насколько стойкими являются выявленные изменения. В большинстве опубликованных работ изучали психомоторное развитие достаточно маленьких детей, в связи с чем огромный интерес представляет длительное наблюдение за обследованными пациентами вплоть до взрослого возраста. Кроме того, нужно отметить, что не все без исключения исследования констатировали неблагоприятное влияние гипотироксинемии на развитие плода [10].

Выводы

1. Назначение индивидуальной йодной профилактики физиологическими дозами йода (200 мкг в день) женщинам — носительницам АТ-ТПО не сопровождается повышением риска нарушения функции ЩЖ во время беременности.

2. Само по себе повышение уровня АТ-ТПО независимо от его степени при отсутствии других признаков аутоиммунной патологии ЩЖ не сопровождается существенным повышением риска развития гестационной гипотироксинемии и при отсутствии нарушения функции ЩЖ не требует назначения левотироксина, но не исключает необходимость динамической оценки функции ЩЖ у женщины.

3. К факторам риска гестационной гипотироксинемии у женщин — носительниц АТ-ТПО во время беременности, при сочетании которых в индивидуальном порядке целесообразно обсуждение вопроса о превентивной терапии левотироксином, относятся увеличение объема ЩЖ и относительно высокий для ранних сроков беременности уровень ТТГ (> 2 мЕд/л).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
3. Fadeyev V., Lesnikova S., Melnichenko G. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, N 7. — Suppl. — P. 92.
4. Glinoe D., De Nayer P., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276–287.
5. Glinoe D., Rihai M., Grün J. P., Kinthaert J. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 197–204.
6. Glinoe D. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 404–433.
7. Glinoe D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 403–411.
8. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549–555.
9. International Thyroid Testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry. — Los Angeles, 2001.
10. Liu H., Momotani N., Noh J. Y. et al. // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154. — P. 785–787.
11. McElduff A. // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 39. — P. 158–161.
12. Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45. — P. 72–77.
13. Panesar N. S., Li C. Y., Rogers M. S. // Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38. — P. 329–332.
14. Pop V. J., de Vries E., van Baar A. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3561–3566.
15. Pop V. J., Kuipers J. L., van Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 149–155.
16. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 43. — P. 55–68.

Поступила 03.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-008.64-053.31-07

Е. В. Киселева, Л. Н. Самсонова, Г. В. Ибрагимова, А. В. Рябых, Э. П. Касаткина

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ В КАТАМНЕЗЕ

Кафедры эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) и медицинской радиологии (зав. — проф. Ю. Н. Касаткин) Российской медицинской академии последипломного образования

Статья посвящена оценке в катамнезе тиреоидного статуса детей, перенесших транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ). Обследовано 42 ребенка в возрасте 5—7 лет, родившихся в Москве, имевших по результатам скрининг-диагностики врожденного гипотиреоза уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л, который спонтанно нормализовался к моменту ретестирования или сыровоточного тестирования. Контрольную группу составили паритетные по всем признакам дети ($n = 21$), имевшие нормальный уровень ТТГ к моменту рождения. Результаты исследования показали, что дети, перенесшие ТНГ, составляют группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и нуждаются в диспансерном наблюдении. Выявленные особенности размеров и строения щитовидной железы у детей, перенесших ТНГ (в 19% случаев значения тиреоидного объема располагались в пределах и ниже 10-го перцентиля, и у каждого пятого ребенка встречались аномалии развития), по-видимому, могли оказать негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в неонатальном периоде жизни.

The paper deals with evaluation of the follow-up of the thyroid status in children with prior transient neonatal hypothyroidism (TNH). Under examination were 42 children aged 5-7 years, born in Moscow, who had, according to the screening for congenital hypothyroidism, a thyroid-stimulating hormone level (TSH-1) of ≥ 20 mU/l which spontaneously became normal by the moment of re- or serum testing. A control group comprised children ($n = 21$) who had normal birth TSH levels and were on a par with all signs. The findings indicate that the children with prior TNH are a group at risk for thyroid insufficiency and are to be followed up. The revealed features of the size and structure of the thyroid in children with prior TNH (thyroid volume was equal to and below 10 percentiles in 19% of cases and malformations were encountered in every 5 patients) could exert a negative effect on the functional activity of the hypothalamus-pituitary-thyroid system in neonatology.

Одной из особенностей неонатального периода жизни ребенка является широкий спектр транзиторных состояний. К их числу относится и транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ), обусловленный дезадаптацией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, приводящей к транзиторной гипотироксинемии и проявляющейся транзиторной гипертиреотропинемией, выявляемой при проведении скрининг-диагностики на врожденный гипотиреоз (ВГ).

Анализ результатов скрининг-диагностики ВГ среди новорожденных Москвы показал значительную распространенность неонатальной гипертиреотропинемии (ТТГ ≥ 20 мЕД/л). Так, по нашим данным [2], до начала проведения программ йодной профилактики в городе (1995 г.) частота неонатальной гипертиреотропинемии составляла 3,63%, на фоне йодной профилактики (2001 г.) значительно снизилась (примерно в 3 раза), но осталась на достаточно высоком уровне — 1,08%. При этом структура неонатальной гипертиреотропинемии осталась прежней, т. е. в абсолютном большинстве случаев была представлена ТНГ (доля случаев перманентного ВГ не изменилась и составила 0,02%). На сегодняшний день клиническое значение ТНГ до конца не определено. В связи с этим вопросы целесообразности лечения детей с ТНГ и необходимости дальнейшего диспансерного наблюдения остаются наиболее дискуссионными. В литературе достаточно полно освещен вопрос этиологии ТНГ [1, 5—7, 12—14], имеются сведения о негативном влиянии ТНГ на постнатальную адаптацию новорожденных, физическое и нервно-психическое развитие детей 1-го года жизни [3]. В меньшей степени изучено функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у таких детей в катамнезе. Имеющиеся немногочисленные данные литературы

указывают на то, что в возрасте 3—6 мес у одних детей отмечается повышенный уровень T_3 , T_4 , у других — субнормальный низкий уровень T_4 [3]. В единичных работах, где анализировали тиреоидный статус детей более старшего возраста, показано, что функциональное состояние тиреоидной системы у детей, перенесших ТНГ, хотя и находится в пределах нормы, но отмечается тенденция к более высокому уровню ТТГ [8, 10, 11]. В одной из последних работ было отмечено, что дети с ТНГ в анамнезе имеют высокий риск развития субклинического гипотиреоза [9]. Немногочисленные публикации, в которых авторы приводят данные по тиреоидному объему (ТО), показывают, что размеры щитовидной железы у этих детей соответствуют возрастной норме, однако более детально эта проблема не рассматривается; данные, касающиеся структуры щитовидной железы, особенности строения не приводятся [8, 11].

Таким образом, немногочисленные, а порой противоречивые данные литературы по этому вопросу и определили цель нашего исследования: оценить в катамнезе тиреоидный статус детей, перенесших ТНГ.

Материалы и методы

В 2001—2002 гг. обследовано 42 ребенка 1994—1997 года рождения в возрасте от 5 до 7 лет (20 мальчиков и 22 девочки), родившихся и постоянно проживающих в Москве, имевших в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики ВГ уровень ТТГ ≥ 20 мЕД/л (от 22,59 до 113,1 мЕД/л), который спонтанно нормализовался через 1—6 мес к моменту ретестирования или сыровоточного тестирования и составил от 0,097 до 2,6 мЕД/л. У всех детей на момент исследования клинические симптомы гипотиреоза отсутствовали.

Результаты регрессионного анализа (параллельная оценка данных неонатального ТТГ и T_4 у новорожденных с гипертиреотропинемией; $n = 202$) позволяют считать исследуемую выборку репрезентативной, т. е. представленной пациентами с ТНГ.

Контрольную группу составили 21 ребенок 1994—1997 года рождения в возрасте от 5 до 7 лет (16 девочек и 5 мальчиков). Дети контрольной группы родились и постоянно проживали в Москве, имели в декретированные сроки по результатам скрининг-диагностики ВГ уровень ТТГ 1—20 мЕД/л. На момент исследования адекватной йодной профилактики дети обследуемых групп не получали.

Сравниваемые группы не различались по хронологическому возрасту (средний возраст $6,07 \pm 0,09$ года, в контроле — $6,32 \pm 0,16$ года; $p > 0,05$), гестационному возрасту к моменту рождения (средний возраст $38,6 \pm 0,42$ нед, в контроле — $39 \pm 0,32$ нед; $p > 0,05$), массе тела при рождении (средняя масса тела $3,11 \pm 0,1$ кг, в контроле — $3,24 \pm 0,07$ кг; $p > 0,05$). Матери обследуемых детей в период беременности и лактации адекватной йодной профилактики не получали.

Результаты пальпации щитовидной железы оценивали согласно классификации ВОЗ (2001 г.).

УЗИ щитовидной железы проводили по традиционной методике на аппарате ACUSON 128 X/P датчиком 7,5 МГц. Результаты волнометрии оценивали с учетом пола и площади поверхности тела обследуемого, по нормативам ВОЗ (2001 г.).

Для оценки функционального состояния гипоталамико-тиреоидной системы исследовали уровень ТТГ (референтные значения $0,27\text{—}4,2$ мкМЕ/мл), fT_4 (референтные значения $12\text{—}22$ пмоль/л), fT_3 (референтные значения $2,8\text{—}7,1$ пмоль/л) электрохемилюминесцентным методом на приборе "Roche Elecsys 1010". Антитела к тиреоидной пероксидазе (референтные значения $0\text{—}30$ Ед/мл) исследовали иммуноферментным методом набором реактивов фирмы "Иммунотех" (Москва).

Для оценки тиреоидно-гипоталамических взаимоотношений, а также наличия субклинических нарушений функции щитовидной железы рассчитывали индексы соотношений исследованных гормонов: индекс периферической конверсии ($ИПК = fT_4/fT_3$), доверительный интервал нормативов ИПК соответствует $1,37\text{—}4,43$; интегральный тиреоидный индекс ($ИТИ = fT_3 + fT_4/ТТГ$), доверительный интервал нормативов ИТИ соответствует $7,04\text{—}27,21$ [4].

Уровень ТТГ новорожденных определяли иммунофлюоресцентным методом с использованием реактивов "DELFLIA Neonatal h TSH" на оборудовании фирмы "Wallak" (Финляндия) в лаборатории Федерального центра неонатального скрининга (зав. лабораторией — канд. мед. наук А. Д. Байков).

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования тиреоидных гормонов и антител в сыворотке крови выявил, что при сравнении средних показателей fT_4 ($14,6 \pm 0,4$ пмоль/л, в контроле $15,5 \pm 0,9$ пмоль/л; $p > 0,05$), fT_3 ($5,9 \pm 1,1$ пмоль/л, в контроле $6,1 \pm 1,1$ пмоль/л; $p > 0,05$), антител к тиреоидной пероксидазе

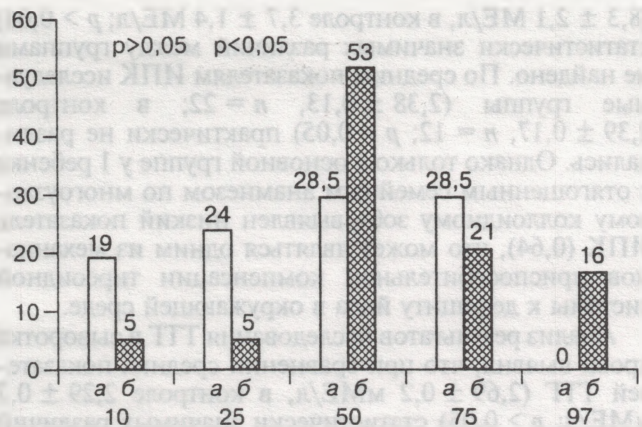
($8,3 \pm 2,1$ МЕ/л, в контроле $3,7 \pm 1,4$ МЕ/л; $p > 0,05$) статистически значимых различий между группами не найдено. По средним показателям ИПК исследуемые группы ($2,38 \pm 0,13$, $n = 22$; в контроле $2,39 \pm 0,17$, $n = 12$; $p > 0,05$) практически не различались. Однако только в основной группе у 1 ребенка сотягощенным семейным анамнезом по многоузловому коллоидному зобу выявлен низкий показатель ИПК (0,64), что может являться одним из механизмов приспособительной компенсации тиреоидной системы к дефициту йода в окружающей среде.

Анализ результатов исследования ТТГ в сыворотке крови выявил, что при сравнении средних показателей ТТГ ($2,69 \pm 0,2$ мМЕ/л, в контроле $2,29 \pm 0,2$ мМЕ/л; $p > 0,05$) статистически значимых различий между группами не найдено. По частоте выявляемости минимальной тиреоидной недостаточности (ТТГ в пределах нормы, но больше 2 мЕД/л) исследуемые группы (56% случаев в основной группе, 47% случаев в контроле; $p > 0,05$) практически не различались. По средним значениям показателей ИТИ ($10,9 \pm 1,3$, $n = 22$; в контроле $8,9 \pm 1,2$, $n = 12$; $p > 0,05$) исследуемые группы также не различались. Однако только в основной группе у 5 (12%) человек на момент исследования выявлен повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне T_4 со значениями $4,22$, $4,24$, $5,1$, $5,73$, $5,9$ мМЕ/л. При этом у 1 ребенка повышенный уровень ТТГ ($4,24$ мМЕ/л) сочетался с диагностически значимым повышением титра антител к тиреоидной пероксидазе ($70,32$ Ед/мл).

Таким образом, анализ функциональной активности гипоталамико-гипоталамической системы на момент исследования показал, что только в группе детей, перенесших ТНГ, у каждого восьмого (в 12% случаев) выявлен субклинический гипотиреоз.

Анализ результатов УЗИ щитовидной железы показал, что у всех обследуемых детей объем щитовидной железы в пределах нормы, структурных и очаговых изменений паренхимы не выявлено. Однако среднее значение объема щитовидной железы у детей, перенесших ТНГ ($1,81 \pm 0,09$ мл), было статистически значимо меньше, чем в контроле ($2,37 \pm 0,15$ мл; $p < 0,05$). Значения ТО в основной группе чаще (в 42,5% случаев против 10% случаев в контроле; $p < 0,05$) находились в пределах и ниже 25-го перцентиля. При этом у каждого пятого ребенка, перенесшего ТНГ (в 19% случаев против 4,5% случаев в контроле; $p > 0,05$), значения ТО находились в пределах и ниже 10-го перцентиля (см. рисунок). Кроме того, только в основной группе у каждого пятого ребенка (19%) встречались аномалии развития щитовидной железы (гемиагенез у 1, гипоплазии одной из долей у 4, добавочная доля у 1, отсутствие перешейка у 2). При этом, сравнивая средние значения ТО, исключив значения ТО детей с аномалиями щитовидной железы, мы установили, что статистически значимое различие между группами сохранялось ($1,9 \pm 0,09$ мл, в контроле $2,37 \pm 0,15$ мл; $p < 0,05$), что позволяет считать вклад этих аномалий в средние показатели ТО незначительным.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что, хотя дети с ТНГ имели значения ТО в пределах нормы, но чаще (в 19% случаев, в контроле в 4,5% случаев) значения ТО располагались в "зоне сниженной нормы" (в пределах и ниже 10-го



Перцентильный анализ ТО у детей, перенесших ТНГ.

По оси ординат — ТО (в %); по оси абсцисс — перцентили. а — ТНГ; б — контроль.

перцентиль), и у каждого пятого ребенка встречались anomalies развития щитовидной железы, что, по-видимому, могло оказать негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в неонатальном периоде жизни.

Выявленные особенности тиреоидного статуса позволяют отнести детей, перенесших ТНГ, в группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и диктуют необходимость диспансерного наблюдения этой группы детей.

Выводы

1. Дети, перенесшие ТНГ, составляют группу риска по развитию тиреоидной недостаточности и нуждаются в диспансерном наблюдении.

2. Выявленные особенности размеров и строения щитовидной железы у детей, перенесших ТНГ

(в 19% случаев ТО располагался в пределах и ниже 10-го перцентиля, и у каждого пятого ребенка встречались anomalies развития), по-видимому, могли оказать негативное влияние на функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в неонатальном периоде жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б. Врожденный гипотиреоз у детей: Метод. рекомендации. — М., 1999.
2. Османова Э. И. Врожденный гипотиреоз в Москве (Эпидемиология, оценка эффективности и оптимизация скрининг-диагностики): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
3. Петрова И. Н. Особенности развития на первом году жизни детей с транзиторным неонатальным гипотиреозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 1999.
4. Рюмин Г. А. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: оптимизация диагностики у детей и подростков: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Суполотова Л. А., Губина В. В., Карнаухова Ю. Б. // Пробл. эндокринол. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 19–21.
6. Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Калужная И. И. и др. // Современные проблемы педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — С. 6.
7. Brown R. S., Bellisario R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1147–1151.
8. Calaciura F., Mendoria G., Distefano M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 473–477.
9. Calaciura F., Motta R., Miscio G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3207–3214.
10. Costa P., Sambuco L., Olivieri A. // Ann. Ist. Super. Sanita. — 1998. — Vol. 34, N 3. — P. 343–347.
11. Kohler B., Schnabel D., Biebermann H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 1563–1567.
12. Matsuura N., Harada S., Ohya Y. et al. // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42. — P. 214–218.
13. Moreno C. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 95–102.
14. Weber G., Vigone M. C., Rapa A. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1998. — Vol. 79. — P. 70–72.

Поступила 22.10.02

© В. Ф. КИРИЧУК, Ф. Г. АРЕФЬЕВ, 2003

УДК 616.447-008.61/64-07:616.155.25-008.1-02:577.175.47

В. Ф. Киричук, Ф. Г. Арефьев

АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕР- И ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ

Кафедра нормальной физиологии человека (зав. — акад. МАН ВШ, РАМТН В. Ф. Киричук) Саратовского государственного медицинского университета

Проведено исследование агрегационной активности тромбоцитов больной гиперпаратиреозом до и после удаления аденомы паращитовидной железы и 3 больных гипопаратиреозом, а также изменений агрегационной активности тромбоцитов этих больных после инкубации их с паратиреоидным гормоном. У больной гиперпаратиреозом выявлены активация тромбоцитов, высокая степень их готовности к агрегационному ответу, повышенная и высокоэффективная агрегационная активность, а также незначительно сниженная стабильность образовавшихся тромбоцитарных агрегатов. После удаления аденомы паращитовидной железы происходит частичное восстановление функциональной активности тромбоцитов. У больных гипопаратиреозом отмечен сниженный уровень функциональной активности тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. Предварительная инкубация богатой тромбоцитами плазмы больных гипопаратиреозом с паратиреоидным гормоном вызывала разной степени выраженности восстановление функциональной активности тромбоцитов.

Platelet aggregatory activity was studied in a patient with hyperparathyroidism before and after parathyroid adenomectomy and in 3 patients with hypoparathyroidism. In these patients, changes in the aggregatory activity of platelet were evaluated after their incubation with parathyroid hormone. The patient with hyperparathyroidism was found to have activated platelets, their high readiness for an aggregation response, increased and a highly effective aggregatory activity and insignificantly decreased stability of formed platelet aggregates. After parathyroid adenomectomy there was a partial recovery of platelet functional activity. The patients with hypoparathyroidism had a lower platelet functional activity as compared with the controls. Preincubation of platelet-rich plasma from the patients with hypoparathyroidism with parathyroid hormone caused a varying recovery of platelet functional activity.

Регуляции кальциевого гомеостаза придается большое значение в связи с универсальной ролью ионов кальция как вторичного посредника в реализации гормональных эффектов [10, 11].

Одним из основных регуляторов кальциевого обмена является паратиреоидный гормон (ПТГ) [4]. Как известно, ионы кальция играют важнейшую роль в реализации сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза. Ионы кальция необходимы для формирования межклеточных контактов между активированными тромбоцитами за счет образования рецепторного комплекса гликопротеины IIb/IIIa—тромбоспондин—фибриноген [1, 6, 7, 10, 12, 13]. Вместе с тем действие ПТГ на агрегационную активность клеток крови, в частности тромбоцитов, изучено недостаточно [15, 16], а механизмы этого воздействия неизвестны.

Задача настоящего исследования состояла в изучении характера активации и агрегации тромбоцитов при гипер- и гипопункции паращитовидных желез, а также в установлении роли ПТГ в регуляции функциональной активности тромбоцитов человека.

Материалы и методы

Исследовали кровь 1 больной гиперпаратиреозом и 3 больных гипопаратиреозом, лечившихся в эндокринологическом отделении 9-й городской больницы Саратова. Диагнозы ставили на основании клинических данных и результатов лабораторных исследований (уровни кальция, фосфатов, ПТГ, ТТГ). Уровень ПТГ определяли с помощью радиоиммунологического метода [8].

Группу сравнения составили 7 условно здоровых доноров-добровольцев в возрасте в среднем $35,15 \pm 1,6$ года и 7 условно здоровых доноров-добровольцев в возрасте в среднем $52,86 \pm 2,31$ года, не употреблявших накануне спиртного, лекарственных препаратов и не являющихся штатными донорами.

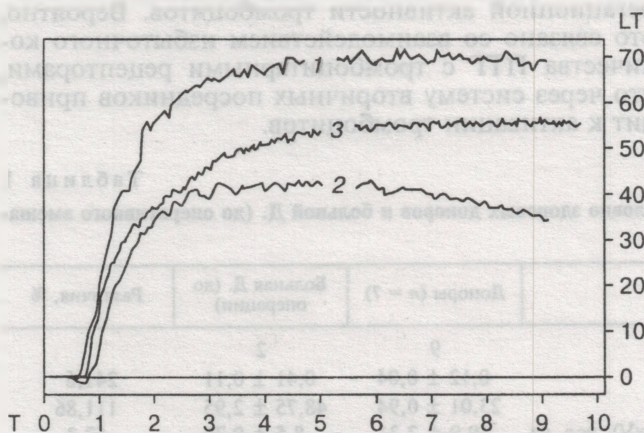


Рис. 1. Агрегатограммы больной Д. с гиперпаратиреозом (до и после операции) и условно здорового донора соответствующего возраста.

Здесь и на рис. 2 и 3: LT — светопропускание плазмы (%), T — время записи (в мин). 1 — кривая светопропускания богатой тромбоцитами плазмы больной Д. до операции, 2 — кривая светопропускания богатой тромбоцитами плазмы больной Д. после операции, 3 — типичная кривая изменения светопропускания богатой тромбоцитами плазмы донора.

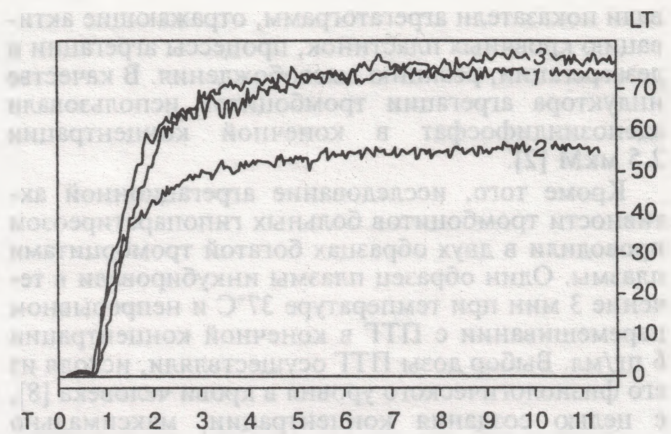


Рис. 2. Агрегатограммы больной П. и условно здорового донора соответствующего возраста.

1 — кривая светопропускания богатой тромбоцитами плазмы больной П. с паратиреоидным гормоном, 2 — кривая светопропускания богатой тромбоцитами плазмы больной П. (контроль), 3 — типичная кривая изменения светопропускания богатой тромбоцитами плазмы донора.

Кровь в объеме 5—10 мл отбирали из локтевой вены натощак и стабилизировали 130 мМ цитратом натрия (рН 7,4) в объемном соотношении 1:9. Богатую тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования стабилизированной крови при 200 g в течение 10 мин. Полученную богатую тромбоцитами плазму в дальнейшем использовали для изучения агрегации тромбоцитов.

Агрегацию тромбоцитов исследовали в богатой тромбоцитами плазме по методу [1], основанному на изменении светопропускания суспензии тромбоцитов при добавлении в нее индуктора агрегации. Процесс изменения светопропускания суспензии тромбоцитов для лазерного луча регистрировали в виде кривой или агрегатограммы (рис. 1—3), где по оси абсцисс откладывали время в минутах, а по оси ординат — светопропускание суспензии в процентах от светопропускания бедной тромбоцитами плазмы [1].

Исследование агрегации проводили на лазерном анализаторе агрегации LA-230A "Biola Ltd". Учтывали

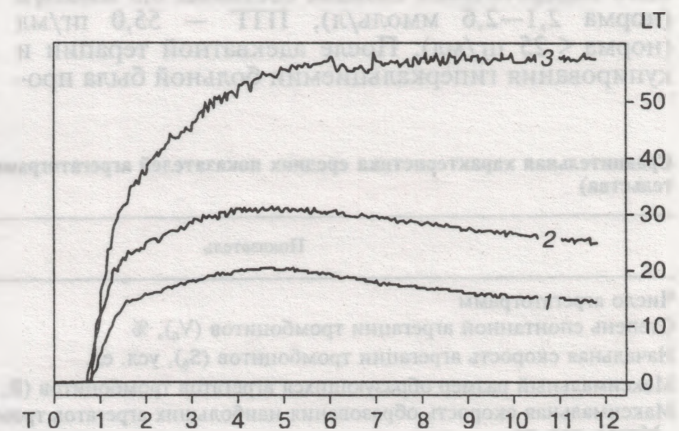


Рис. 3. Агрегатограммы больной Р. и условно здорового донора соответствующего возраста.

1 — кривая светопропускания богатой тромбоцитами плазмы больной Р. (контроль), 2 — кривая светопропускания богатой тромбоцитами плазмы больной Р. с паратиреоидным гормоном, 3 — типичная кривая изменения светопропускания богатой тромбоцитами плазмы донора.

вали показатели агрегатограмм, отражающие активацию кровяных пластинок, процессы агрегации и дезагрегации, реакцию высвобождения. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат в конечной концентрации 2,5 мкМ [2].

Кроме того, исследование агрегационной активности тромбоцитов больных гипопаратиреозом проводили в двух образцах богатой тромбоцитами плазмы. Один образец плазмы инкубировали в течение 3 мин при температуре 37°C и непрерывном перемешивании с ПТГ в конечной концентрации 6 пг/мл. Выбор дозы ПТГ осуществляли, исходя из его физиологического уровня в крови человека [8], с целью создания концентрации, максимально приближенной к физиологической. Другой образец богатой тромбоцитами плазмы, который использовали, инкубировали в аналогичных условиях с идентичным объемом кислотно-солевого раствора ПТГ. После инкубации при температуре 37°C и непрерывном перемешивании записывали спонтанную агрегацию.

В работе использовали синтетический ПТГ (rPTH)1-34 фирмы "BACHEM" (California, США), по биологической активности превосходящий человеческий ПТГ в 10 раз.

Предварительную обработку агрегатограмм проводили средствами программы AGGR, версия 2.20 НППФ "Биола" 1992 с использованием коэффициента вариации (C_v).

Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — его стандартная ошибка.

Результаты и их обсуждение

Приводим выписки из историй болезни обследованных больных.

Больная Д., 36 лет. Диагноз: аденома паращитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, костная форма, узловой эутиреоидный зоб. Находилась на лечении с 20 октября по 7 ноября 1997 г. При поступлении больной в стационар уровень общего сывороточного кальция составлял 6,3 ммоль/л (норма 2,1–2,6 ммоль/л), ПТГ — 55,0 пг/мл (норма < 25 пг/мл). После адекватной терапии и купирования гиперкальциемии больной была про-

изведена (31 октября) операция по удалению аденомы паращитовидной железы справа. До проведения операции (31 октября) уровень общего сывороточного кальция составлял 2,15 ммоль/л, а после операции (6 ноября) — 2,2 ммоль/л, ПТГ — 10 пг/мл.

Агрегацию тромбоцитов исследовали до (31 октября) и после (6 ноября) удаления источника повышенной секреции ПТГ.

Установлено, что степень спонтанной агрегации и начальная скорость агрегации тромбоцитов у больной гиперпаратиреозом значительно выше (соответственно на 241,6 и 111,86%), чем в группе условно здоровых доноров. Высокие значения этих показателей агрегатограмм у больной гиперпаратиреозом, зарегистрированные на фоне нормального уровня общего сывороточного кальция, свидетельствуют об определенной степени исходной (реализованной *in vivo*) активации, а также о высокой степени готовности тромбоцитов больной к агрегационному ответу.

Максимальные степень и скорость агрегации тромбоцитов больной соответственно на 16,61 и 77,85% выше, чем аналогичные показатели в группе сравнения. За счет повышенных значений скорости и степени агрегации тромбоцитов максимальный размер, а также скорость образования агрегатов тромбоцитов меньше соответственно на 57,3 и 59,5%, чем в группе сравнения. Следовательно, тромбоциты больной гиперпаратиреозом обладают повышенной агрегационной активностью с развитием эффективной, практически необратимой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Показатель дезагрегации образовавшихся агрегатов тромбоцитов больной гиперпаратиреозом составил 6,04%, а в группе сравнения дезагрегация отсутствовала, что свидетельствует о незначительном снижении стабильности образовавшихся агрегатов тромбоцитов (табл. 1).

Следовательно, несмотря на нормокальциемию, у больной гиперпаратиреозом наблюдался повышенный уровень практически всех показателей агрегационной активности тромбоцитов. Вероятно, это связано со взаимодействием избыточного количества ПТГ с тромбоцитарными рецепторами, что через систему вторичных посредников приводит к активации тромбоцитов.

Таблица 1

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров и больной Д. (до оперативного вмешательства)

Показатель	Доноры ($n = 7$)	Больная Д. (до операции)	Различия, %
Число агрегатограмм	9	2	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,12 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,11$	241,6
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,01 \pm 0,94$	$48,75 \pm 2,95$	111,86
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R , MaxV), усл. ед.	$19,9 \pm 2,31$	$8,5 \pm 0,74$	57,3
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R , MaxS), усл. ед.	$38,0 \pm 5,68$	$15,4 \pm 2,2$	59,5
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$60,2 \pm 1,07$	$70,2 \pm 1,3$	16,61
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$45,6 \pm 2,06$	$81,1 \pm 4,3$	77,85
Параметр дезагрегации агрегатов тромбоцитов (D), %	0	$6,04 \pm 0,18$	—

Примечание. Здесь и в табл. 2–8 данные представлены в виде $M \pm m$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров и больной Д. (до оперативного вмешательства и перед выпиской из стационара)

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная Д.		Процент различий
		до операции (30.10.97)	после операции (06.11.97)	
Число агрегатограмм	9	2	2	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,12 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,11$	$0,035 \pm 0,04$	91,46
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,01 \pm 0,94$	$48,75 \pm 2,95$	$24,3 \pm 2,1$	50,15
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	$19,9 \pm 2,31$	$8,5 \pm 0,74$	$12,8 \pm 1,3$	50,58
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	$38,0 \pm 5,68$	$15,4 \pm 2,2$	$23,2 \pm 3,3$	50,65
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$60,2 \pm 1,07$	$70,2 \pm 1,3$	$39,6 \pm 3,65$	43,59
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$45,6 \pm 2,06$	$81,1 \pm 4,3$	$49,6 \pm 3,9$	38,84
Параметр дезагрегации агрегатов тромбоцитов (D), %	0	$6,04 \pm 0,18$	$17,8 \pm 0,2$	194,7

После операции степень спонтанной агрегации и начальная скорость агрегации тромбоцитов больной снизились соответственно на 91,46 и 50,15% по сравнению с аналогичными показателями до операции. Максимальные степень и скорость агрегации тромбоцитов уменьшились на 43,59 и 38,84%, максимальные размер и скорость образования агрегатов тромбоцитов увеличились на 50,58 и 50,65%, а параметр дезагрегации агрегатов тромбоцитов увеличился на 194,7% (табл. 2).

Показатели агрегатограмм больной Д., записанных после оперативного вмешательства, соответствовали данным условно здоровых доноров в большей степени, чем параметры, записанные до операции (см. рис. 1). Агрегационная активность тромбоцитов после операции, хотя и приближалась к показателям у здоровых людей, но полностью не соответствовала им, что, вероятно, связано с комплексным влиянием на тромбоциты лекарственной терапии и с послеоперационными изменениями гомеостаза.

Таким образом, после удаления источника патологической гиперпродукции ПТГ (на фоне нормокальциемии) наблюдалось снижение степени исходной активации, агрегационной активности тромбоцитов и стабильности образовавшихся агрегатов тромбоцитов, т. е. имели место изменения, направленные в сторону восстановления агрегационной активности тромбоцитов до физиологического уровня (исключение составила стабильность образовавшихся агрегатов тромбоцитов, которая

после операции не увеличивалась, а значительно снижалась).

Больная П., 50 лет. Диагноз: послеоперационный гипопаратиреоз, тяжелая форма, стадия субкомпенсации, послеоперационный гипотиреоз, стадия компенсации. В 1992 г. была произведена субтотальная резекция щитовидной железы по поводу диффузного токсического зоба. Находилась на лечении со 2 апреля 1998 г. Проводимая терапия: глюконат кальция, тахистин, "Эутирокс". 9 апреля уровень общего сывороточного кальция составлял $2,25$ ммоль/л, T_3 — $0,9$ нмоль/л (норма $1,16$ — $3,00$ нмоль/л), T_4 — 48 нмоль/л (норма 52 — 154 нмоль/л), ТТГ — $4,2$ мЕД/мл (норма $0,5$ — $5,0$ мЕД/л), ПТГ — $1,5$ пг/мл.

Агрегацию тромбоцитов исследовали 10 апреля. Степень спонтанной агрегации и начальная скорость агрегации тромбоцитов ниже соответственно на 47,06 и 32,58%, а максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов и скорость их образования меньше на 22,58 и 32,3%, чем в группе сравнения. Максимальные степень и скорость агрегации тромбоцитов также ниже аналогичных показателей у здоровых людей соответственно на 28,31 и 20,81%. Следовательно, у больной П. отмечались сниженный уровень исходной активации, низкая степень готовности к активации индуктором аденозиндифосфатом и низкая агрегационная активность тромбоцитов. Кроме того, агрегация тромбоцитов больной гипопаратиреозом характеризовалась полным отсутствием дезагрегации образовавшихся агрегатов тромбоцитов (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров соответствующего возраста и показателей агрегатограмм больной П.

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная П.	Процент различий
Число агрегатограмм	7	1	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,17 \pm 0,03$	0,09	47,06
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,88 \pm 1,71$	16,1	32,58
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	$8,37 \pm 1,96$	6,48	22,58
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	$13,28 \pm 3,27$	8,99	32,3
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$79,37 \pm 4,19$	56,9	28,31
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$59,86 \pm 4,56$	47,4	20,81

Таблица 4

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров и больной П. (при предварительной инкубации богатой тромбоцитами плазмы (БТП) с ПТГ и в контроле)

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная П.		Процент различий
		инкубация БТП с ПТГ (6 пг/мл)	контроль	
Число агрегатограмм	7	2	1	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,17 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,02$	0,09	66,6
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,88 \pm 1,71$	$22,15 \pm 0,85$	16,1	37,57
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	$8,37 \pm 1,96$	$6,05 \pm 0,91$	6,48	6,64
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	$13,28 \pm 3,27$	$9,1 \pm 1,49$	8,99	1,2
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$79,37 \pm 4,19$	$76,05 \pm 0,05$	56,9	33,65
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$59,86 \pm 4,56$	$60,5 \pm 3,7$	47,4	27,64

Степень спонтанной агрегации тромбоцитов и начальная скорость агрегации при инкубации богатой тромбоцитами плазмы больной П. с ПТГ в конечной концентрации 6 пг/мл повышались соответственно на 66,6 и 37,57% по сравнению с контролем, что свидетельствует об активации тромбоцитов ПТГ и о повышении готовности тромбоцитов к агрегационному ответу. Максимальные степень и скорость агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме с предварительной инкубацией с ПТГ повышались соответственно на 33,65 и 27,64%, а максимальный размер образующихся агрегатов уменьшался на 6,64 и 4,76%. Это позволяет говорить об увеличении агрегационной активности тромбоцитов в ответ на инкубацию плазмы с 6 пг/мл ПТГ.

Однако максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов была увеличена на 1,2% в плазме с ПТГ по сравнению с контролем, что свидетельствует о недостаточной эффективности повышения агрегационной активности тромбоцитов больной П. при инкубации плазмы с 6 пг/мл ПТГ (табл. 4).

Следовательно, предварительная инкубация богатой тромбоцитами плазмы больной гипопаратиреозом с ПТГ (6 пг/мл) вызывала почти полную нормализацию показателей функциональной активности тромбоцитов и приводила их в соответствие с таковыми в группе сравнения (см. рис. 2).

Больная С., 37 лет. Диагноз: спонтанный гипопаратиреоз, тяжелая форма, стадия длительной декомпенсации обменных процессов. Осложнения: остеопороз костей кисти и стоп. Находилась на ле-

чении с 9 апреля 1998 г. На момент исследования терапия не проводилась. До поступления в клинику получала препараты кальция. 10 апреля уровень общего сывороточного кальция составлял 2,5 ммоль/л, ПТГ — 3 пг/мл.

Агрегацию тромбоцитов исследовали 10 апреля. Степень спонтанной агрегации тромбоцитов больной С. снижена на 16,6%, начальная скорость агрегации — на 19,16% по сравнению с аналогичными параметрами агрегатограмм условно здоровых доноров. Это свидетельствовало о сниженной исходной активности тромбоцитов и низкой степени готовности тромбоцитов к активации, а также о недостаточной эффективной активации тромбоцитов при их стимуляции индуктором агрегации. Максимальные степень и скорость агрегации тромбоцитов, максимальные размер и скорость образования агрегатов тромбоцитов снижены соответственно на 37,87, 44,08, 33,16 и 47,1%, что позволяет говорить о снижении эффективности и степени агрегационной активности тромбоцитов у данной больной. Дезагрегация образовавшихся агрегатов тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме полностью отсутствовала (табл. 5).

Инкубация богатой тромбоцитами плазмы больной С. (на фоне нормокальциемии) с ПТГ (6 пг/мл) приводила к полному восстановлению всех показателей агрегатограммы до физиологического уровня, т. е. до средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров соответствующего возраста.

Это проявлялось исходной активацией и повышением степени готовности к индуцированной аг-

Таблица 5

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров (соответствующей больной возрастной группы) и больной С.

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная С.	Процент различий
Число агрегатограмм	9	1	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,12 \pm 0,04$	0,1	16,6
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,01 \pm 0,94$	18,6	19,16
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	$19,9 \pm 2,31$	13,3	33,16
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	$38,0 \pm 5,68$	20,1	47,1
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$60,2 \pm 1,07$	37,4	37,87
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$45,6 \pm 2,06$	25,5	44,08

Таблица 6

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров и показателей агрегатограмм больной С. (при предварительной инкубации БТП с ПТГ и в контроле)

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная С.		Процент различий
		инкубация БТП с ПТГ (6 пг/мл)	контроль	
Число агрегатограмм	9	1	1	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,12 \pm 0,04$	0,18	0,1	80,0
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,01 \pm 0,94$	20,9	18,6	12,36
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	$19,9 \pm 2,31$	20,0	13,3	50,38
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	$38,0 \pm 5,68$	39,6	20,1	97,01
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$60,2 \pm 1,07$	64,4	37,4	72,19
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$45,6 \pm 2,06$	55,9	25,5	119,2

регации тромбоцитов (увеличение степени спонтанной агрегации на 80%, начальной скорости агрегации тромбоцитов на 12,36%), увеличением агрегационной активности тромбоцитов (повышение максимальной степени агрегации на 72,19%, максимальной скорости агрегации тромбоцитов на 119,2%) при их инкубации с 6 пг/мл ПТГ по сравнению с контролем (табл. 6).

Следовательно, у больной С. со спонтанным гипопаратиреозом тяжелой формы на фоне нормокальциемии наблюдалось снижение функциональной активности тромбоцитов, а инкубация плазмы больной с ПТГ в конечной концентрации 6 пг/мл восстанавливала показатели агрегационной активности тромбоцитов и приводила их в соответствие с аналогичными показателями в группе сравнения.

Больная Р., 41 год. Диагноз: послеоперационный гипопаратиреоз. Находилась на лечении с 23 апреля 1998 г. Уровень общего сывороточного кальция составлял 1,8 ммоль/л, T_3 — 1,7 нмоль/л, T_4 — 73 нмоль/л (24 апреля), ПТГ — 7 пг/мл.

Агрегацию тромбоцитов исследовали 24 апреля. Степень спонтанной агрегации и начальная скорость агрегации тромбоцитов снижены соответственно на 58,33 и 37,42% по сравнению с аналогичными показателями в группе условно здоровых доноров. Это свидетельствует о низких значениях исходной активности и степени готовности тромбоцитов к активации, а также о недостаточно эффективной активации тромбоцитов при их стимуляции индуктором агрегации. Максимальные степень и скорость агрегации тромбоцитов ниже соответ-

ственно на 67,94 и 45,28%, чем в группе сравнения (табл. 7).

Следовательно, у больной Р. отмечалась сниженная агрегационная активность тромбоцитов, а также низкая ее эффективность, что подтверждается наличием дезагрегации образовавшихся агрегатов тромбоцитов.

Инкубация богатой тромбоцитами плазмы больной Р. с ПТГ вызывала повышение активации тромбоцитов (возрастание степени спонтанной агрегации на 40% и начальной скорости индуцированной агрегации на 38,8%), повышение агрегационной активности тромбоцитов — увеличение максимальной степени (на 62,7%) и максимальной скорости (на 25,85%) агрегации и увеличение эффективности агрегации за счет повышения стабильности образовавшихся агрегатов тромбоцитов (уменьшение параметра дезагрегации на 26,76%) по сравнению с параметрами агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме при инкубации с растворителем ПТГ (табл. 8).

Следовательно, инкубация плазмы данной больной с ПТГ в конечной концентрации 6 пг/мл не полностью восстанавливала показатели агрегационной активности тромбоцитов и не приводила их в соответствие с аналогичными показателями у условно здоровых доноров (см. рис. 3). Это, очевидно, связано со сниженным уровнем общего сывороточного кальция.

Таким образом, у всех обследованных больных гипопаратиреозом отмечалась сниженная функциональная активность тромбоцитов, а степень ее выраженности зависела от уровня общего сывороточного кальция, что согласуется с данными лите-

Таблица 7

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров соответствующего возраста и больной Р.

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная Р.	Процент различий
Число агрегатограмм	9	2	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	$0,12 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,04$	58,33
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	$23,01 \pm 0,94$	$14,4 \pm 1,8$	37,42
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	$19,9 \pm 2,31$	$47,35 \pm 6,55$	137,94
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	$38,0 \pm 5,68$	$91,75 \pm 10,25$	141,45
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	$60,2 \pm 1,07$	$19,3 \pm 1,1$	67,94
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	$45,6 \pm 2,06$	$24,95 \pm 3,05$	45,28
Параметр дезагрегации тромбоцитарных агрегатов (D), %	0	$27,84 \pm 0,99$	—

Таблица 8

Сравнительная характеристика средних показателей агрегатограмм условно здоровых доноров и больной Р. при предварительной инкубации БТП с ПТГ и в контроле

Показатель	Доноры (n = 7)	Больная Р.		Процент различий
		инкубация БТП с ПТГ (6 пг/мл)	контроль	
Число агрегатограмм	9	1	2	
Степень спонтанной агрегации тромбоцитов (V_0), %	0,12 ± 0,04	0,07	0,05 ± 0,04	40,0
Начальная скорость агрегации тромбоцитов (S_0), усл. ед.	23,01 ± 0,94	20,0	14,4 ± 1,8	38,8
Максимальный размер образующихся агрегатов тромбоцитов (R, MaxV), усл. ед.	19,9 ± 2,31	49,4	47,35 ± 6,55	4,33
Максимальная скорость образования наибольших агрегатов тромбоцитов (R, MaxS), усл. ед.	38,0 ± 5,68	101,0	91,75 ± 10,25	10,08
Максимальная степень агрегации тромбоцитов (LT, MaxV), %	60,2 ± 1,07	31,4	19,3 ± 1,1	62,7
Максимальная скорость агрегации тромбоцитов (LT, MaxS), усл. ед.	45,6 ± 2,06	31,4	24,95 ± 3,05	25,85
Параметр дезагрегации тромбоцитарных агрегатов (D), %	0	20,39	27,84 ± 0,99	26,76

ратуры [2, 6, 9, 12] о необходимости использования тромбоцитами внеклеточного кальция в процессах активации и агрегации. Снижение функциональной активности тромбоцитов больных гипопаратиреозом с нормальным уровнем общего сыровороточного кальция связано, вероятно, именно со сниженным уровнем ПТГ. Данное предположение подтверждается тем, что инкубация тромбоцитов больных гипопаратиреозом с ПТГ сопровождалась разной степени выраженности нормализацией показателей функциональной активности тромбоцитов до уровня, соответствующего функциональной активности тромбоцитов в группе условно здоровых доноров. Инкубация тромбоцитов больной гипопаратиреозом на фоне гипокальциемии с ПТГ также вызывала повышение показателей функциональной активности тромбоцитов, в процентном соотношении сопоставимое с таковым у больных на фоне нормокальциемии.

Представленные данные подтверждают предположение об активирующем влиянии именно ПТГ на тромбоциты и, следовательно, о существовании специфических тромбоцитарных рецепторов к ПТГ, которые могут запускать сложную цепь ферментативных реакций на наружной и цитоплазматической поверхности мембраны тромбоцитов [3–5, 10, 14], обуславливающих процесс их агрегации [2, 9, 12].

Выводы

1. К особенностям функциональной активности тромбоцитов больной первичным гиперпаратиреозом (на фоне нормокальциемии) относятся исходная активация, высокая степень готовности к агрегационному ответу, повышенная агрегационная активность, высокая эффективность агрегации, а также незначительно сниженная стабильность образовавшихся агрегатов тромбоцитов. Удаление источника патологической гиперпродукции ПТГ привело к частичному восстановлению повышенной функциональной активности тромбоцитов.

2. У больных гипопаратиреозом снижен уровень исходной активации тромбоцитов, низкая степень готовности к активации агонистом и низкая агрегационная активность тромбоцитов, а предвари-

тельная инкубация богатой тромбоцитами плазмы этих больных ПТГ вызывала разной степени выраженности восстановление функциональной активности тромбоцитов.

3. ПТГ оказывает проагрегационное действие на тромбоциты, степень выраженности которого зависит от уровня общего сыровороточного кальция. Инкубация богатой тромбоцитами плазмы больных гипопаратиреозом на фоне нормокальциемии с ПТГ вызывала практически полное восстановление функциональной активности тромбоцитов, а инкубация богатой тромбоцитами плазмы больных на фоне гипокальциемии — лишь частичное восстановление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габбасов З. А., Гаврилов И. Ю., Позин Е. Я. // Лаб. дело. — 1989. — № 10. — С. 15–16.
2. Грицюк О. Й., Амосова К. М., Грицюк И. О. Практическая гемостазиология. — Киев, 1994. — С. 102–106.
3. Гролман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы: Пер. с англ. — М., 1969. — С. 230–254.
4. Дамбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Пер. с англ. — М., 1996. — С. 39–50.
5. Жуковский М. А. Детская эндокринология. — М., 1971. — С. 266–276.
6. Киричук В. Ф. Физиология крови. — Саратов, 1999. — С. 39–57.
7. Мазуров А. В., Васильев С. А. // Гематол. и трансфузиол. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 29–34.
8. Резников А. Г. Методы определения гормонов. — Киев, 1980. — С. 320–345.
9. Руководство по медицине. Диагностика и терапия / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера: Пер. с англ. — М., 1997. — С. 720–723.
10. Самаль А. Б., Тимошенко А. В., Лойко Е. Н. и др. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, № 5. — С. 611–619.
11. Ткачук В. А. // Соросов. образовательный журн. — 1998. — № 6. — С. 16–20.
12. Тромбоциты / Бышевский А. Ш., Галан С. Л., Дементьева И. А. и др. — Тюмень, 1996. — С. 138–143.
13. Худавердян Д. Н., Чурсина Ю. Я., Амроян Э. А., Габриелян Э. С. // Успехи физиол. наук. — 1991. — Т. 22, № 1. — С. 57–76.
14. Beiso P., Pidard D., Fournier D. et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1990. — Vol. 1033. — P. 7–12.
15. Boonstra C. E., Jackson C. E. // Ann. Intern. Med. — 1963. — Vol. 53. — P. 719–724.
16. Iatrou C., Antonopoulou S., Andrikopoulos N. K. et al. // Clin. Nephrol. — 1995. — Vol. 43. — P. 60–63.
17. Leithner C., Kovarik J., Sinzinger H., Woloszczuk W. // Lancet. — 1984. — N 8373. — P. 367–368.

Поступила 28.04.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-092-078.33

Л. В. Васина, В. Ф. Митрейкин, Н. Н. Петрищев

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ДИФфуЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Н. Н. Петрищев) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, ЦМСЧ № 122 (зав. — проф. Я. А. Накатис)

Проведены исследования изменения функциональной активности и повреждения эндотелия 38 больных при ДТЗ на фоне тиреотоксикоза. Отмечалось увеличение соотношения CD4/CD8 и количества клеток, несущих CD4⁺ и HLA-DR⁺. Содержание в крови ФНО α и ИЛ-8 при тиреотоксикозе также было достоверно выше, чем в периоде ремиссии. Установлены сильная корреляционная зависимость между уровнем тиреоидных гормонов и повышением в крови содержания PAI-1 и отрицательная корреляционная связь с содержанием PAI-1, свидетельствующие о повышении фибринолитического потенциала крови. Наблюдалось существенное увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов у больных при гипертиреозе, связанное с усилением повреждения эндотелиальных клеток в результате развития иммунопатологических изменений и повышения содержания тиреоидных гормонов в крови. Изменение уровня t-PA, PAI-1 и циркулирующих эндотелиоцитов в крови могут быть использованы в качестве маркеров выраженности повреждения эндотелия, в характеристике активности иммунопатологического процесса и прогнозировании развития сосудистых осложнений при ДТЗ.

Changes in endothelial functional activity and lesion were studied in 38 patients with diffuse toxic goiter (DTG) in the presence of thyrotoxicosis. There was an increase in CD4/CD8 ratios and the count of cells carrying CD4⁺ and HLA-DR⁺. The blood levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-8 were also significantly higher in thyrotoxicosis than those at remission. There was a significant correlation between the blood levels of thyroid hormones and the higher blood concentration of PAI-1 and a negative correlation with the content of PAI-1, which is indicative of an increase in the blood fibrinolytic potential. There was a considerable rise in the count of circulating endotheliocytes in hyperthyroidism, which was associated with enhanced endothelial lesion due to the development of immunopathological changes and to the higher blood levels of thyroid hormones. The changes in the blood levels of t-PA, PAI-1, and circulating endotheliocytes may be used as markers of the severity of endothelial lesion, in characterizing the activity of an immunopathological process, and in predicting the development of vascular diseases in DTG.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса) является одним из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся повышенной продукцией тиреоидных гормонов [10]. В настоящее время ДТЗ рассматривается как генетическое аутоиммунное заболевание, поскольку во всех процессах инициации и поддержания аутоиммунной агрессии непосредственное участие принимают HLA-молекулы, преимущественно II класса [8]. Возникновение ДТЗ может быть обусловлено генетическими дефектами, нарушением антигенраспознающей функции иммунокомпетентных клеток, изменением тиреоидного эпителия и экспрессией на его поверхности антигенов II класса HLA, что приводит к аутоиммунному повреждению ткани щитовидной железы [1].

Иммунологические нарушения у больных ДТЗ наблюдаются одновременно с развитием гемодинамических и сосудистых расстройств, что позволяет высказать предположение о важной роли функциональных изменений сосудистого эндотелия в патогенезе заболевания. В последние годы для определения функциональной активности эндотелиоцитов при сосудистой патологии проводится исследование тромборегуляторов эндотелиального происхождения, в том числе тканевого активатора плазминогена (t-PA), его специфического ингибитора (PAI-1), а также количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток [3].

Целью работы явилось изучение влияния иммунокомпетентных клеток и цитокинов фактора некроза опухоли α — ФНО α , интерлейкина (ИЛ-8 и

ИЛ-1) на функциональную активность эндотелия при ДТЗ на фоне тиреотоксикоза.

Материалы и методы

Обследованы 38 женщин (средний возраст $38,6 \pm 4,1$ года), страдающих ДТЗ, из которых у 26 определялся тиреотоксикоз, а 12 находились в ремиссии (состояние эутиреоза сохранялось в течение 1 года после отмены тиреостатической терапии). Диагноз верифицирован на основании клинических и лабораторных данных. До начала лечения проведено обследование 26 больных с длительностью заболевания 3–6 мес, что позволяло исключить иммуносупрессивное действие анти тиреоидных препаратов. Всех больных обследовали с целью исключения сопутствующих бактериальных и вирусных инфекций, влияющих на уровень цитокинов в сыворотке крови.

Трийодтиронин (T₃), тироксин (T₄), тиреотропный гормон (ТТГ) и аутоантитела к тиреоглобулину определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе ES-300 фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия). Использовали тест-системы этой же фирмы. Содержание t-PA в плазме устанавливали с помощью твердофазного ИФА с тест-системами фирмы "Diagnostic Stago" (Франция).

Для оценки уровня ингибитора активатора плазминогена использовали колориметрический тест с применением хромогенного субстрата (набор PAI chromogenic, фирма "Diagnostika Stago", Франция). Принцип метода основан на образовании PAI-1,

содержащегося в испытуемой плазме крови, комплекса с добавляемой урокиназой и уменьшении превращения плазминогена в плазмин. Количество образующегося плазмينا обратно пропорционально уровню PAI-1 в испытуемой плазме.

Циркулирующие эндотелиоциты в крови вместе с тромбоцитами выделяли центрифугированием 1000 об/мин в течение 10 мин с последующим осаждением кровяных пластинок с помощью аденозиндифосфата. Количество клеток эндотелия подсчитывали в двух сетках камеры Горяева методом фазово-контрастной микроскопии [7]. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО α) в сыворотке определяли методом ИФА с использованием отечественных моноклональных антител (НИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург).

Для оценки гетерогенности популяций лимфоидных клеток по экспрессируемым маркерам клеточной поверхности использовали моноклональные антитела серии DACO (Дания).

Для статистической обработки данных использовали *t*-тест Стьюдента и расчет коэффициента корреляции Пирсона (*r*). Данные представлены в виде $X \pm x$, где X — среднее арифметическое, а x — стандартная ошибка средней.

Результаты и их обсуждение

При сравнении показателей клеточного иммунитета первичных больных и в периоде ремиссии заболевания (табл. 1) статистически значимые различия установлены в содержании клеток, несущих CD4 $^{+}$ и HLA-DR $^{+}$, уровень которых был повышен на фоне тиреотоксикоза, а также отмечалось увеличение соотношения CD4/CD8, в то время как в субпопуляции лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3, CD8, CD20, CD16 изменений не наблюдалось.

Следовательно, результаты анализа субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток свидетельствуют о повышении иммунологической реактивности при тиреотоксикозе, которое проявляется увеличением Т-хелперов (CD4 $^{+}$), изменением соотношения CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ и возрастанием HLA-DR $^{+}$ — показателя активности Т- и В-клеток. Изменение содержания CD4 $^{+}$ и соотношения CD4 $^{+}$ /

Таблица 1

Субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток больных ДТЗ

Лимфоциты	Больные ДТЗ	
	первичные (<i>n</i> = 26)	ремиссия (<i>n</i> = 12)
Т-клетки (CD3 $^{+}$), %	64,9 $\pm$ 6,2	68,2 $\pm$ 5,4
Т-хелперы (CD4 $^{+}$), %	58,4 $\pm$ 4,4	44,3 $\pm$ 4,6*
CTL (CD8 $^{+}$), %	23,7 $\pm$ 3,3	22,9 $\pm$ 4,3
CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	2,46	1,93*
В-клетки (CD20 $^{+}$), %	11,6 $\pm$ 4,9	12,8 $\pm$ 4,1
NK-клетки (CD16 $^{+}$), %	10,4 $\pm$ 5,6	10,8 $\pm$ 5,9
Активированные Т- и В-клетки (HLA-DR $^{+}$), %	30,2 $\pm$ 5,9	17,9 $\pm$ 4,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Изменение содержания цитокинов ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных ДТЗ

Цитокины	Больные ДТЗ	
	первичные (<i>n</i> = 26)	ремиссия (<i>n</i> = 12)
ФНО α , пкг/мл	93,3 $\pm$ 15,9	43,3 $\pm$ 12,5*
ИЛ-1, пкг/мл	9,0 $\pm$ 2,4	7,9 $\pm$ 3,1
ИЛ-8, пкг/мл	85,1 $\pm$ 12,8	32,3 $\pm$ 11,8*

CD8 $^{+}$, вероятно, влияют на процессы апоптоза при ДТЗ, так как именно эти клетки представляют собой основу антигензависимой запрограммированной гибели клеток [5, 12].

Об активации иммунной системы при ДТЗ также свидетельствует повышение спонтанной продукции некоторых цитокинов (табл. 2).

Содержание ФНО α и ИЛ-8 при тиреотоксикозе было статистически значительно выше, чем в периоде ремиссии заболевания, в то же время различий в уровне ИЛ-1 в сыворотке крови не выявлено. Исследуемые цитокины являются участниками клеточно-опосредованных иммунных реакций. ФНО α путем запуска каскада реакций фрагментации ДНК способствует апоптозу, активирует эндотелиоциты и на их поверхности вызывает экспрессию молекул адгезии и совместно с ИЛ-1 может быть причиной повреждения эндотелия [4, 12]. Между содержанием в крови ФНО α и уровнем антител к тиреоглобулину установлена положительная корреляция ($r = 0,61$, $p < 0,01$), которая является подтверждением участия туморнекротического фактора в механизме повреждения ткани щитовидной железы. При анализе динамики изменения содержания активированных лимфоцитов, несущих HLA-DR $^{+}$ и ИЛ-8, мишенями которого являются Т- и В-клетки, отмечена положительная корреляционная зависимость ($r = 0,51$, $p < 0,05$), также свидетельствующая о цитокиновом механизме регуляции иммунологических реакций при ДТЗ.

Длительное воздействие циркулирующих в крови избыточных концентраций тиреоидных гормонов, активированных Т- и В-лимфоцитов, ФНО α , ИЛ-8 на эндотелий сосудов — их специфическую мишень в реакциях межклеточного взаимодействия [6, 12], может быть причиной не только повы-

Таблица 3

Изменение содержания t-PA, PAI-1 и циркулирующих эндотелиоцитов при ДТЗ

Больные ДТЗ	Маркеры повреждения эндотелия		
	PAI-1, до 10 ед/мл	t-PA, 1—12 нг/мл	циркулирующие эндотелиоциты, 1,5 $\pm$ 0,6 клетки на счетную камеру
Первичные (гипертиреоз) (<i>n</i> = 26)	0,76 $\pm$ 0,08	21,3 $\pm$ 2,0	10,3 $\pm$ 3,12
Ремиссия (эутиреоз) (<i>n</i> = 12)	5,9 $\pm$ 0,8**	14,7 $\pm$ 1,3*	2,1 $\pm$ 0,92**

Примечание. ** — $p < 0,01$.

шения метаболической и функциональной активности, но и повреждения эндотелиоцитов. Как показали исследования образующихся в эндотелии и выделяемых в кровь t-PA и PAI-1, происходит значительное изменение их содержания при ДТЗ (табл. 3). Последующий анализ выявил сильную корреляционную зависимость ($r = 0,94$) между уровнем тиреоидных гормонов и повышением в крови содержания t-PA и значительную отрицательную корреляционную связь с содержанием PAI-1 ($r = -0,52$). Нарушение гемостатического баланса в сторону увеличения выработки t-PA, по-видимому, является одной из причин повышения фибринолитического потенциала крови при ДТЗ.

Существенное увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов у больных при гипертиреозе по сравнению с периодом ремиссии ($p < 0,01$) свидетельствует об усилении повреждения эндотелиальных клеток при повышении содержания тиреоидных гормонов в крови. В то же время наличие положительной корреляционной связи между уровнем антител к тиреоглобулину и содержанием эндотелиальных клеток в крови ($r = 0,46$, $p < 0,05$) также указывает на участие иммунологических механизмов в деструкции эндотелиального слоя сосудистой стенки.

Следовательно, взаимодействие с внутренней стенкой сосудов активированных Т- и В-клеток, избыточного количества тиреоидных гормонов, а также ИЛ-8 и ФНО α , мишенью для которых являются эндотелиальные клетки, приводит к стимуляции эндотелия, увеличению образования t-PA и уменьшению содержания PAI-1 и последующему повреждению эндотелиального пласта, которое происходит, вероятно, при непосредственном участии ФНО α , индуцирующего апоптоз, и сопровождается увеличением в крови количества эндотелиальных клеток, что позволяет t-PA, PAI-1 и циркулирующие в крови эндотелиоциты считать маркерами повреждения эндотелия при ДТЗ.

Протеолитическая система плазминоген—t-PA—PAI-1—плазмин имеет важное значение не только в регуляции системы фибринолиза, но и вовлекается во многие физиологические и патологические процессы. При ряде аутоиммунных заболеваний происходит быстрое снижение протеолитической сывороточной активности, которое сопровождается изменением отдельных компонентов иммунной системы и увеличением продукции цитокинов и адгезивных молекул, определяющих динамику заболевания [13—15]. ФНО α , как известно, участвует в обеспечении адгезии лимфоцитов к эндотелиальным клеткам за счет повышения экспрессии на эндотелии адгезивных молекул ICAM-1 и на лимфоцитах интегрина LFA-1 [4, 5, 7]. Повышение в сыворотке больных с тиреотоксикозом цитокинов ФНО α и ИЛ-8 и выявленная корреляционная зависимость между активированными лимфоцитами и уровнем цитокинов свидетельствуют о выраженной иммунологической активности, приводящей к взаимодействию лимфоцитов с эндотелиальными клетками за счет усиления поверхностной экспрессии на эндотелиоцитах молекул

межклеточной адгезии и к лимфоидной инфильтрации щитовидной железы [4]. При участии молекул адгезии мигрирующие клетки связываются с базальной мембраной эндотелия, выделяют ферменты, лизирующие коллаген и другие компоненты мембраны, что обеспечивает проникновение лейкоцитов в ткань. Существенные изменения прокоагулянтной и фибринолитической активности лейкоцитов возникают при заболеваниях, сопровождающихся изменением иммунного статуса организма [11]. Стимуляция под действием гормонов щитовидной железы лимфоцитов приводит к выбросу активаторов плазминогена, содержащихся в составе лизосомальных ферментов клеток, и активации клеточного фибринолиза, связанного с эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами [2, 10]. Этот процесс поддерживает специфическую активность как местного, так и системного фибринолиза.

Заключение

Таким образом, результаты исследования больных ДТЗ на фоне тиреотоксикоза свидетельствуют о важной роли нарушений механизма иммунологической регуляции в патогенезе повреждения сосудистого эндотелия, которое проявляется увеличением уровня t-PA и циркулирующих эндотелиоцитов и уменьшением содержания PAI-1, а неадекватная активация фибринолиза является результатом изменения гемостатических свойств эндотелия у больных ДТЗ на фоне тиреотоксикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я. В., Бабенко А. Ю., Кетлинский С. А. и др. // Мед. иммунол. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 345—350.
2. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза. — Киев, 1993.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. — 1999. — С. 12—46.
4. Глазнова Т. В., Бубнова Н. Н., Мазуров В. И. // Мед. иммунол. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 257—270.
5. Глазнова Т. В., Бубнова Л. Н., Кузмищев А. С. и др. // Там же. — № 4. — С. 385—392.
6. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирновой, И. С. Фрейдлина. — СПб, 2000. — С. 17—89.
7. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д. и др. // Клин. лаб. диагн. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
8. Ройт А., Брестовф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 83—95.
9. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996. — С. 124—144.
10. Сухих Г. Г., Ванько Л. В., Кулаков В. И. // Иммуитет и генитальный герпес. — Н. Новгород; М., 1997. — С. 102—105.
11. Шиффман Фред Дж. // Патофизиология крови: Пер. с англ. — СПб., 2000. — С. 191—213.
12. Ярилин А. А. // Иммунология. — 1999. — № 1. — С. 14—17.
13. Duff G. W. // Rheumatology. — 1994. — Vol. 23. — Suppl. 100. — P. 9—19.
14. Sfrikakis P. P., Tesar S., Baraf H. et al. // Clin. Immunol. — 1993. — Vol. 68. — P. 88—93.
15. Waksman B. H., Reynolds W. E. // Biol. and Med. — 1984. — Vol. 175. — P. 282—294.

Поступила 07.07.02

© Т. И. РОДИОНОВА, М. А. КОСТЕНКО. 2003

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.611-07:616.153.915-39

Т. И. Родионова, М. А. Костенко

ИЗМЕНЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ДИФфуЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Т. И. Родионова) СГМУ

Исследованы уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности плазмы (ААП) у 96 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с тяжелой формой диффузного токсического зоба (ДТЗ, болезнь Грейвса) и в контрольной группе здоровых лиц, сопоставимой по возрасту. Установлено, что у больных с ДТЗ наблюдается повышение процессов ПОЛ и ААП ($p < 0,05$). Выявлена зависимость между степенью нарушения ААП и частотой возникновения отдельных симптомов ДТЗ, прежде всего признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Установлено, что между длительностью ДТЗ и состоянием ПОЛ и ААП имеются четкие взаимосвязи. Все пациентки были разделены на 3 группы. Пациенткам 1-й группы ($n = 32$) наряду со стандартной терапией назначали триметазидин по 60 мг/сут в течение 1 мес, пациенткам 2-й группы ($n = 34$) — α -токоферол 0,1 в течение 1 мес. Пациентки 3-й группы ($n = 30$) получали стандартную тиреостатическую терапию препаратами меркаптоимидазола. Было установлено, что назначение препаратов с антиоксидантным механизмом действия приводит к нормализации уровня продуктов ПОЛ и ААП у пациенток с ДТЗ и обеспечивает более раннее по сравнению с контролем исчезновение клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы. При назначении триметазидина наблюдается более ранний эффект по сравнению с α -токоферолом (в среднем на 3–4-й неделе лечения).

Lipid peroxidation (LPO) and antioxidative plasma activity (APA) were examined in 96 female patients with severe diffuse toxic goiter (DTG, Graves' disease) whose age was 20 to 40 years and in a control group of healthy individuals, matched by age. The patients with DTG were found to have enhanced LPO and APA ($p < 0.05$). There was a correlation between the degree of impaired APA and the incidence of some symptoms of DTG, primarily the signs of cardiovascular lesion. Clear relationships were found between the duration of DTG and the status of LPO and APA. All the patients were divided into 3 groups. In addition to the conventional therapy, trimethasidine, 60 mg/day, was given to Group 1 patients ($n = 32$) for a month. Group 2 patients ($n = 34$) took α -tocopherol for a month. Group 3 patients ($n = 30$) received the routine thyrostatic therapy with mercaptoimidazole drugs. The use of drugs with antioxidative mechanism of action was found to result in the normalization of the levels of LPO products and APA in patients with DTG and to ensure earlier disappearance of the clinical signs of cardiovascular lesion than in the controls. Trimethasidine showed an earlier effect (on the average, by 3–4 weeks of therapy) than did α -tocopherol.

Токсическое действие избытка гормонов щитовидной железы (ЩЖ) приводит к поражению практически всех органов и систем, прежде всего сердечно-сосудистой системы [1, 3]. Сердце — это орган, чувствительный к действию гормонов ЩЖ, и изменения в его работе могут быть обнаружены даже при небольших отклонениях плазменных концентраций тиреоидных гормонов (ТГ) от нормы. У большинства пациентов поражение сердечно-сосудистой системы обратимо на фоне одной тиреостатической терапии. Однако у ряда больных даже при достижении эутиреоза могут сохраняться мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, нарушение процессов реполяризации желудочков.

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов последних лет позволили выявить почти универсальный компонент метаболических нарушений при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: повышение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ). Гипертиреоз увеличивает чувствительность сердца к изменению уровня ПОЛ, даже если этот показатель остается в пределах нормы [8, 9]. Выявлена повышенная чувствительность сердца к липоперекисям как в основном состоянии, так и при условии дополнительного оксидативного стресса [8]. Гипертиреоз облегчает процессы ПОЛ в кардиомиоцитах через измененную регуляцию сердечной карнитинпальмитилтрансферазы [11]. По данным многочисленных исследований последних лет [2, 4, 9, 11, 15, 20],

на фоне гиперфункции ЩЖ в экспериментах на животных выявлено увеличение концентрации липоперекисей в кардиомиоцитах. В миокарде обнаружено увеличение уровня митохондриальной супероксиддисмутазы и оксидативных маркеров, снижение уровня глутатионпероксидазы [12]. Назначение витамина Е крысам с гипертиреозом приводило к уменьшению уровня ПОЛ и восприимчивости к оксидативному напряжению [5, 7]. Таким образом, Р. Venditti и соавт. [19] сделали вывод о том, что действие ТГ на сердечную мышцу по крайней мере отчасти реализуется посредством мембранной модификации, вызванной свободнорадикальным механизмом. Изменения в системе антиоксидантной защиты у пациентов с тиреотоксической миокардиодистрофией могут быть связаны с модификацией белков (особенно белков саркоплазматической мембраны), которая обнаруживается на фоне гипоксии миокарда [7]. Данные исследования проведены в эксперименте на животных. Клинических наблюдений, посвященных исследованию антиоксидантной системы у больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), мы не обнаружили.

Целью работы было изучить влияние нарушений в системе антиоксидантной защиты на развитие поражения сердечно-сосудистой системы у больных с ДТЗ и предложить оптимальные методы коррекции выявленных изменений.

Материалы и методы

Обследовано 96 женщин в возрасте от 20 до 40 лет с тяжелой формой ДТЗ, диагностированного в соответствии со стандартными клиническими, инструментальными и биохимическими критериями. Из исследования исключены больные старше 40 лет, пациентки с сопутствующей патологией сердца, печени, почек, беременные. Уровень ПОЛ, антиоксидантной активности плазмы (ААП) исследовали методом активированной хемилюминесценции на аппарате ХЛГ-1, дающим возможность получить интегральный количественный показатель уровня или интенсивности ПОЛ как результирующего вектора соотношения оксидантной и антиоксидантной систем, выражаемый светосуммой в импульсах в секунду. Уровень интенсивности ААП выражали в процентах. Уровень T_3 , T_4 , ТТГ исследовали методом ИФА. До начала терапии уровень ПОЛ, ААП, ТГ, ТТГ исследовали у 96 пациенток с тяжелой формой ДТЗ и в контрольной группе, состоящей из 20 здоровых женщин. Кроме того, у пациенток с ДТЗ уровень ПОЛ и ААП исследовали в динамике 1 раз в 2 нед на фоне проводимой терапии. Все больные были разделены на 3 группы. Пациенткам 1-й группы ($n = 32$) наряду со стандартной терапией назначали триметазидин в течение 1 мес в средней терапевтической дозе (60 мг/сут). Пациентки 2-й группы ($n = 34$) наряду с препаратами группы меркаптоимидазола, β -адреноблокаторами, седативными средствами получали в течение 1 мес α -токоферол. Пациентки 3-й группы ($n = 30$) получали стандартную тиреостатическую терапию препаратами меркаптоимидазола. Тяжесть клинических и лабораторных признаков течения ДТЗ в выделенных группах перед началом лечения была сопоставима.

Результаты и их обсуждение

При исследовании уровня ПОЛ и ААП до начала терапии в группе больных с ДТЗ и в контрольной группе получены следующие данные (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных с ДТЗ наблюдается повышение уровня ПОЛ и ААП ($p < 0,05$). Учитывая возможную роль избытка ТГ в усилении процессов катаболизма, нами было проанализировано состояние ПОЛ и ААП у больных с различным уровнем T_3 , T_4 , ТТГ. В соответствии с выявленным до начала лечения уровнем ТГ все больные были разделены на группы с незначительным, умеренным и значительным повышением уровня T_3 и T_4 и снижением уровня ТТГ сыворотки крови. В

выделенных группах исследовали уровень ААП и ПОЛ (табл. 2).

Данные, представленные в табл. 2, указывают на то, что умеренное увеличение уровня ПОЛ и снижение ААП наблюдается у больных на фоне повышения уровня T_3 , T_4 и снижения уровня ТТГ сыворотки крови. Однако корреляционной зависимости выявлено не было. При анализе соотношений между уровнем ПОЛ, ААП и частотой развития различных клинических симптомов ДТЗ были получены следующие данные. Нарушение процессов ПОЛ, ААП имеет определенную взаимосвязь с частотой возникновения ряда клинических проявлений ДТЗ. Наиболее сильная зависимость обнаружена между уровнем ПОЛ (r_1), ААП (r_2) и частотой возникновения отдельных кардиальных симптомов ДТЗ, таких как диспноэ ($r_1 = 0,75$; $r_2 = 0,68$), стенокардитические боли ($r_1 = 0,69$; $r_2 = 0,74$), постоянная мерцательная аритмия ($r_1 = 0,67$; $r_2 = 0,82$), желудочковая ($r_1 = 0,77$; $r_2 = 0,79$) и наджелудочковая ($r_1 = 0,78$; $r_2 = 0,82$) экстрасистолия, сердечная недостаточность ($r_1 = 0,78$; $r_2 = 0,78$), синдром ранней реполяризации желудочков ($r_1 = 0,66$; $r_2 = 0,76$).

При анализе зависимости состояния ПОЛ и ААП от длительности заболевания было установлено, что с увеличением продолжительности существования ДТЗ наблюдается постепенное увеличение уровня ПОЛ. При краткосрочном гипертиреозе (до 1 года) выявлен нормальный или умеренно повышенный уровень ПОЛ, при продолжительности тиреотоксикоза более 1 года — уже значительное повышение уровня ПОЛ. При исследовании зависимости состояния ААП у больных ДТЗ от продолжительности тиреотоксикоза отмечены обратные соотношения. При краткосрочном (до 3–6 мес) тиреотоксикозе ААП, как правило, в пределах нормы или умеренно повышена — до $35,4 \pm 5,1\%$ ($p > 0,05$). При продолжительности тиреотоксикоза от 3 мес до 1 года наблюдается значительное (до $50,6 \pm 7,2\%$) увеличение уровня ААП (различия с группой здоровых лиц статистически значимы; $p < 0,05$). При анализе уровня ААП у больных с продолжительностью тиреотоксикоза более 1 года установлено постепенное снижение этого показателя до $15,2 \pm 4,7\%$. При продолжительности тиреотоксикоза более 2 лет у всех пациенток было выявлено значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ААП по сравнению с нормой и группой больных с меньшей продолжительностью заболевания (см. рисунок). Полученные результаты показывают, что между длительностью ДТЗ и состоянием ПОЛ и ААП имеются отчетливые взаимосвязи. Установлено, что наиболее выраженные изменения антиоксидантной защиты у больных с ДТЗ формируются через 1–2 года болезни.

В связи с этим возникает вопрос о необходимости медикаментозной коррекции нарушений в системе ПОЛ в ходе комплексного лечения больных с ДТЗ.

Нами было изучено влияние препаратов с антиоксидантной активностью на результаты лечения ДТЗ, гемодинамические показатели, сроки достижения состояния медикаментозного эутиреоза. В

Таблица 1

Изменение уровня ПОЛ и ААП у больных с ДТЗ

Показатель	Контрольная группа ($n = 20$)	Больные с ДТЗ ($n = 96$)
ПОЛ, имп/с	750 ± 150	$1400 \pm 200^*$
ААП, %	24 ± 9	$44 \pm 29^*$

Примечание. * — различия показателей в двух исследуемых группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Соотношение уровней ПОЛ, ААП и ТТГ

Показатель	Т ₃ , нмоль/л			Т ₄ , нмоль/л			ТТГ, мкЕ/мл		
	3,8–5,5 (n = 34)	5,6–7,0 (n = 33)	> 7,0 (n = 29)	160–190 (n = 29)	191–230 (n = 36)	> 230 (n = 31)	0,3–0,5 (n = 32)	0,1–0,3 (n = 34)	< 0,1 (n = 30)
ПОЛ, имп/с	961 ± 45	1135 ± 54*	1256 ± 88**	1031 ± 56	1323 ± 86**	1457 ± 98**	1024 ± 65	1196 ± 84*	1354 ± 86**
ААП, %	46,2 ± 13,6	36,2 ± 12*	28,7 ± 10*	46,5 ± 9,6	35,2 ± 16**	13,5 ± 12,4**	38,4 ± 11,9	25,1 ± 9,6*	26,1 ± 8,7**

Примечание. Звездочка — достоверность ($p > 0,05$) различий: одна — с умеренным повышением уровня Т₃ и снижением уровня ТТГ; две — с повышением уровня Т₃, Т₄ и снижением уровня ТТГ.

качестве антиоксидантов выбраны препараты с различным механизмом действия на ПОЛ: α -токоферол как "эталонный" антиоксидант и триметазидин (предуктал). α -Токоферол является антиоксидантом с неферментативным механизмом действия, действующим по механизму обрыва цепи. Триметазидин является косвенным антиоксидантом, т. е. непосредственно не взаимодействует со свободными радикалами плазмы, однако увеличивает активность глутатионпероксидазы — фермента, уровень которого снижен у пациентов с ДТЗ, что подтверждается данными ряда исследований [17, 18].

У пациенток 1-й группы, получавших триметазидин в сочетании со стандартной терапией тиреотоксикоза, снижение уровня ПОЛ происходило уже на 3–4-й неделе лечения. При этом у 89% больных 1-й группы на 5–6-й неделе проводимой терапии отмечена нормализация показателей ПОЛ и ААП. У больных 2-й группы, получавших в качестве дополнительной терапии α -токоферол, также наблюдалась нормализация ПОЛ и ААП (81% больных), однако под влиянием α -токоферола это происходило несколько позже, на 5–6-й неделе лечения. По результатам проведенного исследования было установлено, что у пациенток 3-й группы, не получавших дополнительной терапии, на фоне лечения достоверно снижался уровень ПОЛ ($p < 0,03$) и повышался уровень ААП ($p < 0,04$), однако снижение уровня ПОЛ и повышение уровня ААП в этой группе происходило только на 5–6-й неделе. Кроме того, у большинства (58%) больных даже на 5–6-й неделе лечения сохранялся умеренно повышенный уровень ПОЛ и сниженный уровень ААП, несмотря на достигнутое состояние медикаментозного эутиреоза.

Таким образом, установлено, что назначение препаратов с антиоксидантным механизмом дейст-

вия приводит к нормализации уровня продуктов ПОЛ и ААП у пациенток с ДТЗ. Более ранний эффект (в среднем на 3–4-й неделе лечения) наблюдается при назначении триметазидина. Полученные нами данные о том, что кардиальные симптомы на фоне назначения антиоксидантных препаратов исчезают быстрее, заставили нас детально проанализировать взаимосвязь различных ультразвуковых показателей, характеризующих состояние миокарда и сердечной деятельности у больных с ДТЗ, с состоянием антиоксидантной системы. Выявлена положительная корреляция между уровнем ПОЛ и такими показателями эхокардиографии, как толщина межжелудочковой перегородки ($r = 0,87$), толщина задней стенки левого желудочка ($r = 0,78$), в меньшей степени — с диаметром правого предсердия ($r = 0,67$). Между этими же показателями эхокардиографии и уровнем ААП установлена отрицательная взаимосвязь. Таким образом, наличие корреляционной зависимости между показателями ПОЛ и ААП и ультразвуковыми признаками, характеризующими состояние сердечной мышцы, в ходе лечения ДТЗ может служить косвенным признаком значимости ПОЛ в формировании миокардиодистрофии у больных с ДТЗ.

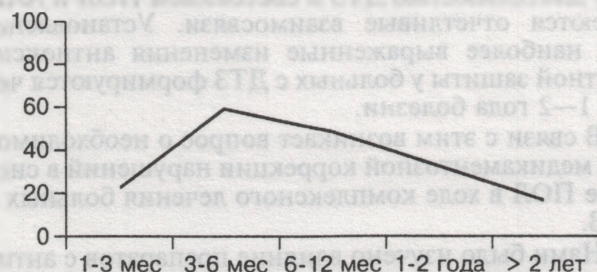
Выводы

1. У больных с ДТЗ при продолжительности заболевания более 6 мес выявлено увеличение уровня ПОЛ сыворотки крови; при продолжительности заболевания более 1 года, помимо увеличения уровня ПОЛ, отмечено снижение уровня ААП.

2. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем ПОЛ, ААП и частотой возникновения отдельных кардиальных симптомов ДТЗ, таких как диспноэ, кардиалгии, постоянная мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, синдром ранней реполяризации желудочков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы. — М., 1999. — С. 32–40.
2. Лецинский Л. Д. // Топ Медицина. — 1998. — № 4.
3. Славина Л. С. // Тер. арх. — 1989. — № 10. — С. 87–93.
4. Asayama K., Kato K. // Free Rad. Biol. Med. — 1990. — Vol. 8, N 3. — P. 293–303.
5. Durot J., Maupoil V., Ponsard B. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 29, N 9. — P. 846–857.
6. Fadel B., Ellahham S., Ringel M. D. et al. // J. Clin. Cardiol. — 2000. — Vol. 23. — P. 402–408.



Зависимость уровня ААП от продолжительности ДТЗ.

По оси ординат — уровень ААП (в %); по оси абсцисс — длительность заболевания.

7. Fayadant L., Niccoli-Sire P., Lanet J., Franc J. L. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 96.
8. Gredilla R., Barja G., Lopez-Torres M. // Free Rad. Res. — 2001. — Vol. 35, N 4. — P. 417–425.
9. Herrero A., Portero-Otin M., Bellmunt M. J. et al. // Mech. Ageing Dev. — 2001. — Vol. 122, N 4. — P. 427–443.
10. Kawasaki Y., Umemura T., Saito M. et al. // J. Toxicol. Sci. — 1998. — Vol. 23, N 1. — P. 53–68.
11. Kocic R., Kocic G., Pavlovic D. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 41.
12. Lopez-Torres M., Romero M., Barja G. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2000. — Vol. 168, N 1–2. — P. 127–134.
13. Mezzetti A., Zuliani G., Romano F. et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49, N 5. — P. 533–537.
14. Pavlovic D., Kocic R., Kocic G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1998. — Vol. 21. — Suppl. 4. — P. 41.
15. Shinohara R., Mano T., Nagasaka A. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 164, N 1. — P. 97–102.
16. Sugden M. C., Priestman D. A., Orfali K. A., Holness M. J. // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31, N 5. — P. 300–306.
17. Sundaram V., Hanna A. N., Koneru L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — Suppl. 10. — P. 3421–3424.
18. Tsutsui H. // Intern. Med. — 2001. — Vol. 40, N 12. — P. 1177–1182.
19. Venditti P., De Leo T., Di Meo S. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1998. — Vol. 142, N 1–2. — P. 15–23.
20. Wajdowicz A., Dabros W., Laczek M. // Pol. J. Pathol. — 1996. — Vol. 47, N 3. — P. 127–133.

Поступила 04.01.03

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-006.6-036.1

А. А. Ильин, П. О. Румянцев, П. А. Исаев, В. С. Медведев, Б. М. Втюрин,
Б. Я. Дроздовский, П. И. Гарбузов

СПОРАДИЧЕСКИЙ И СЕМЕЙНЫЙ ВАРИАНТЫ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ШИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРШЖ) был впервые описан в 1951 г. R. Horn [8]. В 1959 г. J. Hazard и соавт. [6] детализировали гистологическое строение этих опухолей и ввели сам термин "медуллярный рак щитовидной железы". E. Williams [17] определил, что эта форма рака развивается из парафолликулярных клеток (С-клеток).

МРШЖ составляет 5–10% от всех наблюдений рака щитовидной железы (РШЖ) и может быть спорадическим или семейным (табл. 1) [13]. Соотношение мужчин и женщин при обеих формах МРШЖ близко к 1:1,5. Семейный МРШЖ — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Он может быть либо составной частью синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН-2а или МЭН-2б), либо изолированным заболеванием без сочетания с другими эндокринопатиями. Наследственные формы чаще проявляются до 35-летнего возраста. У этих больных практически всегда имеется двустороннее поражение щитовидной железы (ШЖ) с множественными опухолевыми фокусами, располагающимися, как правило, в верхней части органа. Кроме того, микроскопически в обеих долях выявляются участки гиперплазии С-клеток.

Спорадический МРШЖ развивается обычно у пациентов в возрасте старше 40–50 лет и характеризуется как однофокусное поражение ШЖ.

МРШЖ отличается большей агрессивностью и худшим прогнозом по сравнению с другими формами дифференцированного РШЖ из А- или В-клеток. Выход опухоли за пределы капсулы ШЖ, наличие отдаленных метастазов и возраст пациентов старше 55–60 лет являются факторами, оказывающими наибольшее неблагоприятное влияние на выживание больных [14]. К показателям, существенно ухудшающим прогноз заболевания, относят наличие экстракapsулярной инвазии, мужской пол пациентов, отсутствие включений амилоида, случаи, когда менее 50% клеток опухоли синтезируют кальцитонин, сохранение повышенного уровня кальцитонина после оперативного лечения [1, 4]. По существу единственным эффективным способом лечения является хирургический, причем многие авторы особо подчеркивают необходимость выполнения тиреоидэктомии как начального лечения МРШЖ [5]. Гормональная терапия (тироксин) после оперативного лечения проводится только в замещающих целях.

В клинике МРНЦ РАМН с 1980 по 1999 г. проведено обследование и лечение 49 пациентов с МРШЖ. Возраст больных колебался от 11 лет до 71 года, составляя в среднем 49 лет 6 мес. Мужчин было 17, женщин — 32 (соотношение 1:1,9). У 12 (24,5%) пациентов диагностирована семейная форма МРШЖ. Период наблюдения за больными колебался от 6 мес до 20 лет и

Таблица 1

Классификация форм МРШЖ

• Спорадические опухоли	≈75%
• Семейные формы	≈25%
Семейный МРШЖ	≈65%
Синдром МЭН-2а	≈30%
— МРШЖ	
— феохромоцитомы	
— аденомы паращитовидных желез	
Синдром МЭН-2б	≈5%
— МРШЖ	
— феохромоцитомы	
— марфаноидный фенотип	
— невриномы	

Таблица 2

Распределение больных с МРШЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Распространенность опухолевого процесса	T1	T2	T3	T4	Tx	Всего
N0	3	10	4	—	1	18 (36)
N1a	2	—	3	5	—	10 (20,3)
N1b	—	3	5	11	2	21 (43)
Итого...	5 (10,3)	13 (26,5)	12 (24,5)	16 (32,7)	3 (6)	49

Примечание. В скобках — процент.

Таблица 3

Объем оперативного лечения у больных МРЩЖ

Вмешательство на лимфоколлекторе шеи	Вид оперативного вмешательства на ЩЖ			Всего
	ТЭ	СТЭ	ГТЭ	
Не выполняли	2	2	8	12
Выполняли	26	4	5	35
Итого...	28	6	13	47

Примечание. ТЭ — тиреоидэктомия; СТЭ — субтотальная тиреоидэктомия; ГТЭ — гемитиреоидэктомия.

в среднем составлял 6 лет. Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 2.

У 30% больных на момент диагностики заболевания имелась выраженная клиническая симптоматика. Наиболее часто отмечалась деформация шеи за счет увеличенных лимфатических узлов. Кроме того, больные предъявляли жалобы на изменение общего самочувствия, нарушение дыхания, охриплость голоса, нарушение акта глотания, болевой синдром, кровохарканье. У 3 пациентов отмечалась диарея. РЩЖ по данным цитологического исследования был заподозрен у 85,7% больных, однако диагноз МРЩЖ на дооперационном этапе был поставлен лишь у 28,6%.

Большая часть больных поступили на лечение на поздних стадиях заболевания, при этом более чем у половины пациентов размер опухоли в ЩЖ превышал 4 см либо отмечался выход опухоли за пределы капсулы ЩЖ.

У 47 больных проведено хирургическое лечение, из них у 28 пациентов выполнена тиреоидэктомия, у 6 — субтотальная тиреоидэктомия и у 13 — гемитиреоидэктомия. У 35 больных хирургическое вмешательство на ЩЖ дополняли одним из вариантов лимфаденэктомии (табл. 3). В 28 наблюдениях хирургическое лечение было дополнено другими видами терапии (табл. 4).

Мультифокальное поражение ЩЖ выявлено у 35,7% больных со спорадической формой заболевания и у 100% — с семейным вариантом. У 69,4% больных имело место поражение регионарных лимфатических узлов, причем у 43% пациентов процесс носил двусторонний характер. У больных со спорадической формой заболевания метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 67,6% случаев, при семейной форме — в 75%. Поражение 2 групп лимфатических узлов и более обнаружено более чем у 50% пациентов (табл. 5). У 8 больных было выявлено поражение лимфатических узлов средостения. Метастатически-пораженные лимфатические узлы имели тенденцию к образованию конгломератов, нередко отмечалось прорастание в окружающие ткани, что значительно затрудняло выполнение хирургического вмешательства. Отдаленные метастазы выявлены у 28,6% пациентов. Поражение 2 органов и более имело место у 6 больных. Наиболее часто поражаемыми органами были легкие, кости, печень и почки.

Рецидив или прогрессирование заболевания выявлены в 61% наблюдений. Необходимо отметить, что наибольшее количество рецидивов (77%) имело место в группе больных, которым на первом этапе лечения была выполнена гемитиреоидэктомия. После субтотальной тиреоидэктомии рецидив возник в 66%, а после проведения тиреоидэктомии — в 57% случаев. От прогрессирования заболевания умерли 12 (25%) больных.

Таблица 4

Виды проводимого лечения в группе больных с МРЩЖ

Вид лечения	Число больных
Хирургическое лечение	19
Хирургическое + ДЛТ	14
Хирургическое + радиойодтерапия	7
Хирургическое + ДЛТ + радиойодтерапия	4
ДЛТ	2
Всего...	49

Примечание. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Таблица 5

Распространенность опухолевого процесса (в %) при спорадической и семейной формах МРЩЖ

Распространенность опухолевого процесса	Спорадическая форма	Семейная форма	Всего
Мультифокальное поражение ЩЖ	35,7	100	53
T4	40,5	8,3	32,7
N1	67,6	75	69,4
M1	32,4	16,7	28,6

Как было отмечено выше, по существу единственным эффективным методом лечения является хирургический метод. Лучевая терапия и химиотерапия используются с паллиативной либо адьювантной целями.

В настоящее время в большинстве клиник мира независимо от размеров первичного очага МРЩЖ адекватным считается выполнение тиреоидэктомии [7, 9, 12]. При размерах опухоли до 2 см и отсутствии клинически определяемых метастазов выполняется удаление центральной клетчатки шеи (пре- и паратрахеальной). При размерах опухоли более 2 см и отсутствии данных, свидетельствующих о метастатическом поражении лимфатических узлов, дополнительно выполняется футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи на стороне поражения. При наличии клинически определяемых метастазов выполняется футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи с двух сторон. При подозрении на поражение лимфатических узлов средостения выполняется стернотомия и осуществляется удаление медиастинальных лимфатических узлов [3, 11]. Критерием эффективности лечения считают нормализацию уровня кальцитонина в сыворотке периферической крови. Сохранение повышенного уровня кальцитонина имеет прогностически неблагоприятное значение и требует проведения дополнительных диагностических процедур. В нашем исследовании уровень сывороточного кальцитонина определяли как до, так и после хирургического лечения в 20 случаях. Повышенный уровень кальцитонина в сыворотке крови до проведения лечения был выявлен у 16 пациентов. В 4 случаях данный показатель находился в пределах нормы. У 12 из 16 пациентов, у которых до операции определялся повышенный уровень кальцитонина, после хирургического вмешательства он нормализовался. Период наблюдения у пациентов этой группы колебался от 6 мес до 6 лет, в среднем составляя 2,8 года. При динамическом наблюдении ни у кого из этой группы больных не отмечено прогрессирования либо рецидива заболевания.

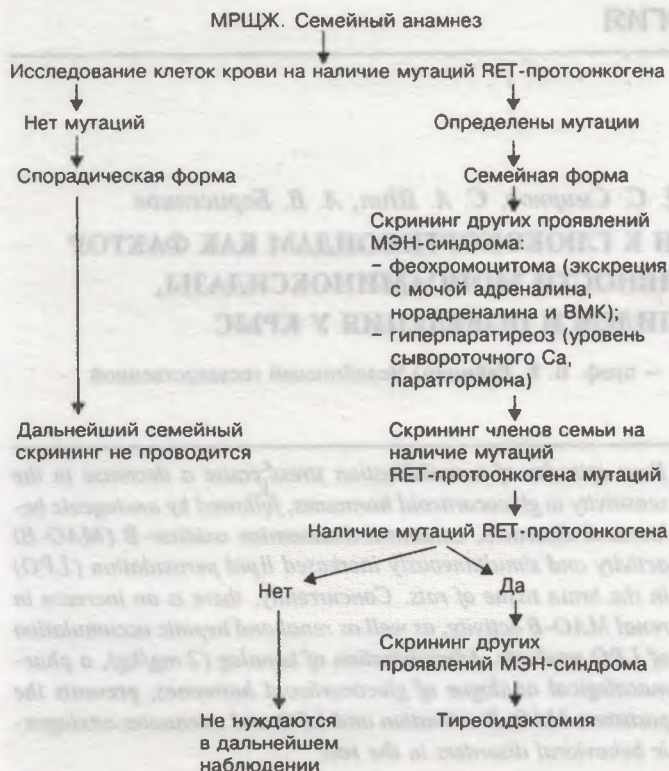
У 4 пациентов после хирургического лечения сохранялся повышенный уровень кальцитонина. Период наблюдения за больными данной группы колебался от 6 мес до 5 лет (в среднем 3,5 года). У 2 больных был выявлен рецидив заболевания. У 1 пациента отмечено появление изменений в костях позвоночника, которые трудно дифференцировать между метастазами и неспецифическим процессом.

Из 4 больных, у которых уровень кальцитонина до лечения не был повышен, у 2 этот показатель после выполнения операции продолжал оставаться нормальным, однако у 1 больного был выявлен регионарный рецидив. У 2 пациентов после хирургического лечения имела место тенденция к повышению уровня кальцитонина в сыворотке крови, причем у 1 из них в дальнейшем были выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы.

Необходимо отметить, что нормализация уровня кальцитонина была отмечена лишь у тех пациентов, объем хирургического лечения которых соответствовал изложенной выше схеме.

Радиойодтерапия при МРЩЖ малоэффективна в связи с морфологическими особенностями опухоли, однако в ряде наблюдений она может иметь смешанное строение (когда, помимо кальцитонина, продуцируется и тиреоглобулин) [15]. В этом случае эффективность проведения радиойодтерапии требует дополнительного исследования. В нашей работе достоверный клинический эффект был зафиксирован лишь в 1 из 11 наблюдений, когда проводилась радиойодтерапия. У этого пациента отмечены как рентгенологическая регрессия метастазов в легкие, так и резкое снижение уровня сывороточного кальцитонина.

Дистанционная лучевая терапия при МРЩЖ оказалась также малоэффективна. В наших 20 клинических наблюдениях эффект от ее проведения носил кратковременный характер.



Диагностика МРЩЖ.

Поскольку до 1/3 всех случаев заболевания представлены наследственными формами, значительный резерв в улучшении прогноза скрыт в раннем выявлении семейных форм МРЩЖ. Для исключения семейного варианта болезни мы проводили сбор семейного анамнеза и клиническое обследование ближайших родственников пациентов (клинический осмотр, УЗИ, определение уровня сывороточного кальцитонина).

Семейная форма выявлена у 12 больных, что составило 24,5% от всех наблюдаемых в нашей клинике больных с МРЩЖ. Изолированная форма МРЩЖ имела место у 9 пациентов, синдром МЭН-2а — у 2, МЭН-2б — у 1 больного; 6 больных поступили в клинику МРЩЖ по поводу новообразования ЩЖ, еще у 6 больных заболевание выявлено при проведении целенаправленных семейных расследований. Во всех случаях при УЗИ определялось многофокусное поражение ЩЖ с преимущественной локализацией опухолевых очагов в средней и верхней трети долей. У 3 наблюдавшихся нами больных с МЭН первыми симптомами заболевания были симпатоадреналовые кризы, появившиеся в возрасте 18–20 лет. В результате клинического обследования у них выявлены опухоли надпочечников, причем в 2 случаях процесс носил двусторонний характер. При гистологическом исследовании диагностированы феохромобластомы.

Необходимо отметить, что по данным семейного анамнеза ни у кого из родственников больных ранее не имелось МРЩЖ. Однако у больного с МЭН-2а дядя по отцовской линии был оперирован по поводу опухоли надпочечника, а 3 родственника страдали гипертонической болезнью и умерли в возрасте 36–40 лет от остро возникшей сердечно-сосудистой недостаточности. Дед больного с МЭН-2б умер в возрасте 72 лет от опухоли шеи.

Помимо этого, при обследовании родственников больных с семейной формой МРЩЖ у 4-летнего сына больного с МЭН-2а при отсутствии клинических признаков заболевания был выявлен повышенный уровень кальцитонина (приблизительно в 3 раза превышающий норму), при последующем молекулярно-генетическом исследовании у него выявлена мутация в RET-протоонкогене.

Необходимо отметить, что диагностика МРЩЖ с использованием рутинных методов обследования позволяет выявить уже клинические формы заболевания. Биохимический скрининг (определение уровня кальцитонина) по ряду причин также не всегда результативен в связи с достаточно высокой вероятностью получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. В то же время выполнение генетического исследования практически со 100% достоверностью позволяет диагностировать семейную форму заболевания и формировать группы риска по развитию МРЩЖ из носителей измененного гена [2, 10, 16]. Важность такого обследования подчеркивает тот факт, что, по данным зарубежных авторов, до 10% случаев МРЩЖ, не имеющих в семейном анамнезе указаний на наследственную форму заболевания, являются первым случаем семейной формы МРЩЖ [2].

Заключение

МРЩЖ характеризуется высокой агрессивностью опухолевого процесса с ранним и обширным метастазированием. Единственным эффективным методом лечения данного заболевания на настоящий момент является хирургический. Эффективность лечения зависит от четкого определения распространенности опухолевого процесса на дооперационном этапе и правильного выбора объема хирургического вмешательства с выполнением на первоначальном этапе тиреоидэктомии, дополненной вмешательством на регионарном лимфоколлекторе. Нормализация в послеоперационном периоде уровня кальцитонина является важным показателем эффективности проведенного лечения. Высокая агрессивность заболевания не всегда позволяет с помощью хирургического вмешательства добиться радикального эффекта, в связи с этим разработка эффективной адъювантной терапии является крайне важной проблемой. Наличие семейных форм требует изучения каждого случая МРЩЖ для исключения наследственного характера заболевания. Схемы обследования обязательно должны включать в себя проведение медико-генетического консультирования (см. рисунок).

ЛИТЕРАТУРА

1. Dottorini M. E., Assi A., Sironi M. et al. // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77, N 8. — P. 1556–1565.
2. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // *Wld J. Surg.* — 1998. — Vol. 22. — P. 744–751.
3. Fleming J. B., Lee J. E., Bouvet M. et al. // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230, N 5. — P. 697–707.
4. Franc B., Rosenberg-Bourgin M., Caillou B. et al. // *Hum. Pathol.* — 1998. — Vol. 29, N 10. — P. 1078–1084.
5. Fuchshuber P. R., Loree T. R., Hicks W. L. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 81–86.
6. Hazard J., Hawk W., Crile G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1959. — Vol. 19. — P. 152–161.
7. Hillyard C. J., Evans I. M., Hill P. A., Taylor S. // *Lancet*. — 1978. — Vol. 1. — P. 1009–1011.
8. Horn R. C. Jr. // *Cancer*. — 1951. — Vol. 4. — P. 697–707.
9. Kallinowsky F., Buhr H. J., Meybier H. et al. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114. — P. 491–496.
10. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoeppener J. W. M. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 828–835.
11. Marmouser T., Melliere D., Proye C., Calmettes C. // *Lyon Chir.* — 1990. — Vol. 86, N 2. — P. 104–107.
12. Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59. — P. 162–168.
13. Modigliani E. // *La Presse Med.* — 1998. — Vol. 27, N 13. — P. 627–632.
14. Scopsi L., Sampietro G., Boracchi P. et al. // *Cancer*. — 1996. — Vol. 78, N 10. — P. 2173–2183.
15. Volante M., Papotti M., Roth J. et al. // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 155, N 5. — P. 1499–1509.
16. Wells S. A., Chi D. D., Toshima K. et al. // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 225. — P. 237–250.
17. Williams E. D. // *J. Clin. Pathol.* — 1966. — Vol. 19. — P. 114–118.

Поступила 01.10.01

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 615.357.03:613.863].015.4.076.9

И. А. Волчегорский, В. Э. Цейликман, Д. С. Смирнов, С. А. Шип, А. В. Борисенков

СНИЖЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ КАК ФАКТОР СТРЕССОГЕННЫХ СДВИГОВ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПОВЕДЕНИЯ У КРЫС

Кафедра общей и биоорганической химии (зав. — проф. В. Е. Рябинин) Челябинской государственной медицинской академии

Четырехкратный иммобилизационный стресс вызывает снижение чувствительности крыс к глюкокортикоидным гормонам, сопровождающееся анксиогенными расстройствами поведения, увеличением активности МАО-В и параллельным усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ткани головного мозга. Одновременно наблюдаются прирост активности МАО-В в почках, а также накопление продуктов ПОЛ в печени и почках. Введение фармакологического аналога глюкокортикоидных гормонов кеналого (2 мг/кг) предотвращает постстрессорную активацию МАО-В и ПОЛ, а также уменьшает выраженность анксиогенных расстройств поведения у крыс.

Four episodes of immobilization stress cause a decrease in the sensitivity to glucocorticoid hormones, followed by anxiogenic behavioral disorders, enhanced monoamine oxidase-B (MAO-B) activity and simultaneously increased lipid peroxidation (LPO) in the brain tissue of rats. Concurrently, there is an increase in renal MAO-B activity, as well as renal and hepatic accumulation of LPO products. Administration of kenalog (2 mg/kg), a pharmacological analogue of glucocorticoid hormones, prevents the poststress MAO-B activation and LPO and attenuates anxiogenic behavioral disorders in the rats.

Повторные эпизоды стрессовых воздействий, как и однократный тяжелый стресс, снижают чувствительность тканей к глюкокортикоидным гормонам (ГКГ) [4, 19]. На уровне гипоталамуса и гиппокампа этот общеизвестный феномен обуславливает нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) по механизму "длинной петли" отрицательной обратной связи [15, 19]. В результате снижается ограничительный контроль секреции кортиколиберина (КЛ) и развивается центральный гиперкортицизм, сопровождающийся расстройствами поведения по типу меланхолической депрессии [15]. Депрессивная симптоматика, возникающая на таком фоне, рассматривается в связи с анксиогенным и анорексигенным эффектами КЛ [15]. Однако не исключено, что стрессиндуцированное снижение церебральной чувствительности к ГКГ может вызывать тревожно-депрессивные расстройства через альтернативные, относительно КЛ-независимые механизмы. По-видимому, к числу этих механизмов можно отнести стрессиндуцированные сдвиги активности моноаминоксидазы [МАО; аминкислородоксидоредуктаза (дезаминирующая, содержащая флавин); КФ 1.4.3.4], являющейся объектом разносторонней ГКГ-зависимой регуляции [13, 20], которая осуществляет катаболизм моноаминов-нейротрансмиттеров и во многом определяет нейрорхимический контроль поведения [6]. Известно, что в головном мозге и печени ГКГ стимулируют биосинтез МАО [6, 13], но одновременно оказывают ингибиторное действие на предшествующие молекулы фермента [20]. Стоит добавить, что активность МАО рассматривается как значимый фактор индукции свободнорадикального повреждения и инволютивных процессов в нервной ткани [8].

Представленная статья посвящена рассмотрению взаимосвязей между постстрессорными сдвигами чувствительности к ГКГ у крыс, поведением животных в "открытом поле", активностью МАО и свободнорадикальным (перекисным) окислением липидов в головном мозге, печени и почках.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 48 половозрелых беспородных крысах обоего пола массой 140–160 г, которые были равномерно распределены на 4 экспериментальные группы. Крыс 2 изученных групп подвергали 4-кратному иммобилизационному стрессу по методу В. Э. Цейликмана и соавт. [11]. Длительность однократной иммобилизации составляла 60 мин, стрессовые воздействия повторяли с интервалом в 72 ч. Через 24 ч после завершения последнего сеанса иммобилизации изучали поведение крыс в "открытом поле" (1 серия тестирования). Затем жи-

вотных наркотизировали диэтиловым эфиром, взвешивали и подкожно вводили им пролонгированный глюкокортикоидный препарат "Кеналог" ("Berlin-Chemie", Германия) в дозе 2 мг/кг, животные другой группы получали эквивалентное количество 0,9% NaCl. Еще 2 группы крыс получали аналогичные инъекции без предварительного стрессирования (контроль).

Использованное в работе "открытое поле" представляло собой манеж (размером 80 × 80 см), разделенный на квадраты со стороной 20 см, в центре каждого квадрата находилось отверстие диаметром 3,8 см, высота боковых стенок актографа составляла 47 см [3, 12]. Поведение каждого животного в "открытом поле" изучали в течение 10 мин. Проводили регистрацию двигательной активности, ориентировочной реакции, исследовательского поведения, груминга и анксиогенной дефекации.

Через 96 ч с момента подкожного введения кеналого или 0,9% NaCl крыс повторно тестировали в "открытом поле" (II серия тестирования) и забивали под эфирным наркозом. Чувствительность к ГКГ оценивали по степени кеналогиндуцированного снижения массы вилочковой железы [4, 12]. В гомогенатах головного мозга, печени и почек определяли активность МАО с солянокислым бензиламином в качестве субстрата [2, 12]. Использованный метод предназначен для определения активности МАО-В, которая является преобладающей формой фермента в мозге человека и крысы [16, 18]. Поскольку иммобилизационный стресс может вызвать изменение удельного содержания белка и воды в тканях [5], активность МАО выражали в наномолях бензальдегида в расчете на целый орган (абсолютная ферментативная активность).

Тканевое содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода [1, 6]. Примененный метод позволяет осуществлять дифференцированное определение перекисных ациллов в структуре фосфолипидов, извлекаемых изопропанольной фазой, и незтерифицированных интермедиатов перекиса жирных кислот, экстрагируемых гептановой фазой. Результаты выражали в единицах индексов окисления — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов — ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов — КД — и сопряженных триенов — СТ).

Результаты обработаны статистически. О достоверности различий судили по критериям Стьюдента (t), Вилкоксона—Манна—Уитни (U) и Колмогорова—Смирнова (λ). В качестве показателя связи между изучаемыми параметрами рассчитывали коэффициент линейной корреляции (r) и коэффициент корреляции рангов Кендела (r_k).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что 4-кратный иммобилизационный стресс вызывает снижение поведенческой активности крыс. Это проявилось уменьшением показателей локомоции и исследовательского поведения животных при I тестировании в "открытом поле" (табл. 1). Одновременно наблюдалось увеличение показателя анксиогенной дефекации, что свидетельствует о гомологичности стрессиндуцированных расстройств поведения у крыс и меланхолической депрессии у человека [15]. Данный тип психических расстройств рассматривается как следствие гипоталамической гиперпродукции КЛ, который считается центральным медиатором стрессогенной тревожности [15].

Введение кеналага intactным крысам вызвало снижение показателей ориентировочной реакции и поведения самоочистки (груминга) во II серии тестирования (см. табл. 1). При этом показатель анксиогенной дефекации не только не увеличивался, но даже проявлял заметную тенденцию к снижению относительно контроля. Скорее всего приведенные факты отражают дефицит гипоталамической продукции КЛ в связи с введением экзогенного глюкокортикоидного препарата. Подобный механизм описан в литературе как причина поведенческой депрессии при АКГГ-продуцирующих аденомах гипофиза [15]. Важно подчеркнуть, что депрессивные расстройства такого рода принципиально отличаются по механизму своего развития от меланхолической депрессии и являются гомологом так называемой атипичной депрессии [15].

Повторное тестирование контрольных крыс в "открытом поле" также сопровождалось уменьшением их исследовательской, ориентировочной и двигательной активности (см. табл. 1). Такой феномен обычно трактуется как следствие габитуации, т. е. адаптации к условиям актографа [12]. Подобная трактовка неприменима к схеме эксперимента, использованной в данном исследовании. Это связано с амнезирующим эффектом эфирного наркоза, на фоне которого проводили подкожные инъекции сразу после I серии тестирования в "открытом поле". Кроме того, повторное исследование крыс в актографе было отделено от I серии большим промежутком времени. Скорее всего, поведенческая депрессия во II серии тестирования может рассматриваться как следствие стресса, обусловленного ингаляцией эфира и подкожной инъекцией. Правомочность этого предположения иллюстрируется достоверным приростом анксиогенной дефекации во II серии тестирования по сравнению с I.

Предварительная 4-кратная иммобилизация крыс увеличивала выраженность поведенческих сдвигов во II серии тестирования в "открытом поле". Это проявилось достоверным уменьшением груминга и нарастанием анксиогенной дефекации по сравнению не только с I, но и со II серией контроля (см. табл. 1). Одновременно наблюдали увеличение ориентировочной реакции по отношению к контролю, что соответствует данным о "сверхбдительности" при тревожно-депрессивных состояниях [15].

Введение кеналага предварительно стрессированным животным снижало анксиогенную дефекацию и увеличивало по-

казатель груминга в "открытом поле" (см. табл. 1). Скорее всего данный факт отражает корректирующее действие фармакологических доз ГКГ в отношении стрессиндуцированной гиперсекретции центрального медиатора тревожности КЛ. Важно добавить, что во II серии тестирования показатели груминга и ориентировочной реакции у крыс, которым вводили кеналог после стресса, превышали соответствующие показатели животных, получавших кеналог без предварительных иммобилизаций. Отмеченные различия отражают стрессиндуцированную тахифилаксию гипоталамуса и(или) гиппокампа к регуляторным сигналам ГКГ, которые замыкают "длинную петлю" отрицательной обратной связи в ГНС. По-видимому, постстрессорное снижение чувствительности к ГКГ касается не только нервной ткани, а носит генерализованный характер. Об этом свидетельствует параллелизм между стрессогенным уменьшением психотропных эффектов кеналага и его гипоплазирующего влияния на вилочковую железу (табл. 2).

Стрессобусловленные сдвиги поведения крыс сопровождались увеличением активности МАО в головном мозге (табл. 2). Данный сдвиг касается МАО-Б, так как использованный в работе бензиламин является высокоселективным субстратом этой формы фермента [6, 12]. Важно добавить, что введение кеналага приводило к снижению активности МАО мозга у контрольных крыс и нормализовало церебральную активность фермента у предварительно стрессированных животных (см. табл. 2). Полученный результат подтверждает ранее высказанное предположение о постстрессорном снижении чувствительности к ГКГ как причине нарастания активности МАО в мозге [5]. Вполне возможно, что коррекция стрессогенных расстройств поведения крыс под действием кеналага (см. табл. 1) может быть опосредована через его нормализующее влияние на церебральную активность МАО. Правомочность приведенного рассуждения иллюстрируется отрицательной корреляцией между активностью МАО мозга и показателем груминга у крыс, получавших кеналог после предварительных иммобилизаций ($r = -0,68$; $p < 0,05$). Данная корреляционная зависимость хорошо согласуется с представлениями о роли повышения активности МАО нервной ткани в развитии депрессивных расстройств и об их коррекции под действием фармакологических ингибиторов МАО [6, 8].

Стрессогенное увеличение активности МАО сопровождалось накоплением продуктов ПОЛ в головном мозге крыс (см. табл. 2). Это является следствием усиленной генерации субстратнезависимого продукта МАО-реакции — H_2O_2 , относящейся к числу мощных индукторов ПОЛ [9]. МАО-зависимое усиление ПОЛ в мозге может привести к повреждению ГКГ-рецепторов гиппокампа и(или) гипоталамуса, нарушить функционирование отрицательной обратной связи в ГНС и за счет этого обусловить тревожные расстройства поведения. Правомочность этого предположения иллюстрируется прямой корреляцией ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$) между содержанием гептанрастворимых ДК в мозге контрольных крыс и их анксиогенной дефекацией во II серии тестирования. Важно подчеркнуть, что введение кеналага предварительно стрессированным животным сни-

Таблица 1

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и кеналага (2 мг/кг) на поведение крыс в "открытом поле" ($M \pm m$)

Показатель	Серия тестирования	Контроль ($n = 12$)	Стресс ($n = 12$)	Контроль + кеналог ($n = 12$)	Стресс + кеналог ($n = 12$)
Локомоция (смена квадратов)	I	$34,5 \pm 4,0$	$12,6 \pm 2,7^*$	$37,0 \pm 3,9$	$11,8 \pm 3,3$
	II	$8,4 \pm 3,0^+$	$7,8 \pm 2,9^*$	$6,4 \pm 1,4^+$	$6,5 \pm 1,8$
Ориентировочная реакция (вертикальные стойки)	I	$8,3 \pm 1,9$	$4,7 \pm 1,0$	$9,8 \pm 1,5$	$7,4 \pm 1,2$
	II	$0,8 \pm 0,5^+$	$1,6 \pm 0,5^{+,*}$	$0,5 \pm 0,2^{+,*}$	$2,0 \pm 0,5^{+,**}$
Исследовательское поведение (выглядывание через отверстия)	I	$6,2 \pm 1,3$	$2,6 \pm 0,6^*$	$6,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,9$
	II	$1,5 \pm 0,6^+$	$1,5 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,6^+$	$1,7 \pm 0,7$
Груминг	I	$5,4 \pm 2,0$	$9,8 \pm 4,2$	$7,5 \pm 1,9$	$9,8 \pm 2,6$
	II	$2,9 \pm 2,2$	$1,8 \pm 0,9^{+,*}$	$1,6 \pm 1,0^{+,*}$	$5,2 \pm 2,8^{+,**}$
Дефекация	I	$0,6 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,3^*$	$0,5 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$
	II	$1,3 \pm 0,3^+$	$1,8 \pm 0,4^{+,*}$	$0,7 \pm 0,2^+$	$0,8 \pm 0,4^{+,*}$

Примечание. Здесь и в табл. 2: статистическую обработку проводили с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона—Манна—Уитни и Колмогорова—Смирнова; различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Достоверность различий: $^+$ — между сериями I и II; * — между группами "контроль" и "стресс"; "контроль" и "контроль + кеналог"; ** — между группами "контроль + кеналог" и "стресс + кеналог"; $^{+,*}$ — между группами "стресс" и "стресс + кеналог".

Таблица 2

Влияние повторных эпизодов иммобилизационного стресса и кеналога (2 мг/кг) на массу тимуса, активность МАО и содержание продуктов ПОЛ в головном мозге, печени и почках крыс ($M \pm m$)

Орган	Показатель	Контроль ($n = 12$)	Стресс ($n = 12$)	Контроль + кеналог ($n = 12$)	Стресс + кеналог ($n = 12$)
Тимус	Масса, мг	240,3 $\pm$ 19,0	241,5 $\pm$ 26,4	123,8 $\pm$ 13,9*	201,6 $\pm$ 24,4**
Мозг	МАО	9,19 $\pm$ 0,10	11,05 $\pm$ 0,26*	8,96 $\pm$ 0,09*	9,14 $\pm$ 0,29**
	ДК _г	0,310 $\pm$ 0,001	0,351 $\pm$ 0,001*	0,338 $\pm$ 0,017*	0,332 $\pm$ 0,001***
	КД и СТ _г	0,102 $\pm$ 0,001	0,118 $\pm$ 0,0005*	0,129 $\pm$ 0,015	0,108 $\pm$ 0,0004***
	ДК _и	0,529 $\pm$ 0,007	0,589 $\pm$ 0,001*	0,531 $\pm$ 0,007	0,567 $\pm$ 0,001***
	КД и СТ _и	0,224 $\pm$ 0,003	0,253 $\pm$ 0,001*	0,224 $\pm$ 0,003	0,233 $\pm$ 0,0005***
Печень	МАО	231,2 $\pm$ 12,7	269,7 $\pm$ 22,7	248,2 $\pm$ 15,8	199,3 $\pm$ 36,0***
	ДК _г	0,433 $\pm$ 0,001	0,507 $\pm$ 0,001*	0,435 $\pm$ 0,001*	0,445 $\pm$ 0,020***
	КД и СТ _г	0,220 $\pm$ 0,001	0,241 $\pm$ 0,001*	0,218 $\pm$ 0,0005*	0,199 $\pm$ 0,016***
	ДК _и	0,493 $\pm$ 0,001	0,546 $\pm$ 0,003*	0,492 $\pm$ 0,0005	0,536 $\pm$ 0,005***
	КД и СТ _и	0,240 $\pm$ 0,003	0,268 $\pm$ 0,001*	0,244 $\pm$ 0,001	0,250 $\pm$ 0,003***
Почки	МАО	0,28 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,01*	0,47 $\pm$ 0,03*	0,32 $\pm$ 0,01***
	ДК _г	0,511 $\pm$ 0,001	0,514 $\pm$ 0,001*	0,513 $\pm$ 0,001*	0,508 $\pm$ 0,001***
	КД и СТ _г	0,263 $\pm$ 0,001	0,264 $\pm$ 0,001	0,264 $\pm$ 0,001	0,261 $\pm$ 0,001***
	ДК _и	0,572 $\pm$ 0,001	0,599 $\pm$ 0,001*	0,569 $\pm$ 0,001*	0,585 $\pm$ 0,001***
	КД и СТ _и	0,371 $\pm$ 0,0005	0,385 $\pm$ 0,001*	0,368 $\pm$ 0,0006*	0,377 $\pm$ 0,001***

Примечание. Представлены абсолютные значения активности МАО (в нМ бензальдегида/цельный орган/мин). Содержание продуктов ПОЛ выражено в единицах индексов окисления; подстрочные символы "г" и "и" обозначают гептановую и изопропанольную фазы липидного экстракта соответственно.

жало церебральный уровень продуктов ПОЛ одновременно с нормализацией активности МАО (см. табл. 2).

Введение кеналога контрольным крысам вызывало прирост содержания гептанрастворимых ДК в мозге на фоне одновременного уменьшения активности МАО (см. табл. 1, 2). Вполне возможно, что стрессогенное усиление липопероксидации в нервной ткани является следствием не только активации МАО, но и нарастания уровня циркулирующих ГКГ. Неэтерифицированные ацилгидроперекиси, экстрагируемые гептаном, являются цитотоксическими интермедиатами ПОЛ [17] и вполне могут опосредовать цереброповреждающее действие избытка ГКГ [19], а также вызывать сопутствующие расстройства поведения. Справедливость последнего предположения иллюстрируется отрицательной корреляцией ($r_s = -0,44$; $p < 0,05$) между уровнем гептанфильных ДК в мозге контрольных крыс, получавших кеналог, и показателем их ориентировочной реакции во время II серии тестирования в "открытом поле".

Особого внимания заслуживает сопоставление уровня продуктов ПОЛ в мозге контрольных крыс, получавших кеналог, и животных, которым вводили глюкокортикоидный препарат после стресса (см. табл. 2). Как видно, серия предварительных иммобилизаций уменьшала кеналогиндуцированное накопление гептанрастворимых ДК в мозге, снижала уровень гептанфильных КД и СТ, но увеличивала содержание обеих категорий изопропанолрастворимых липопероксидов. Скорее всего полученные результаты отражают снижение активности фосфолипазы A_2 , которая "вырезает" перекисленные полиеновые ациллы из структуры изопропанолэкстрагируемых фосфолипидов, вследствие чего неэтерифицированные ацилгидроперекиси становятся гептанрастворимыми [7, 14]. Установленные факты свидетельствуют о постстрессорном снижении чувствительности мозга к ПОЛ-опосредованному цереброповреждающему действию фармакологических доз ГКГ, так как неэтерифицированные интермедиаты липопероксидации обладают большей цитотоксичностью по сравнению с эфирно-связанными продуктами ПОЛ [17]. Полученные данные позволяют сделать вывод о ПОЛ-ограничивающем действии предварительного стресса в условиях введения экзогенных ГКГ, которые в свою очередь уменьшают стрессиндуцированную активацию ПОЛ в нервной ткани (см. табл. 2).

Данный вывод справедлив не только в отношении мозга. Как видно, похожие закономерности проявляются в печени и почках крыс (см. табл. 2). В обоих случаях 4-кратный иммобилизационный стресс вызывает активацию ПОЛ, выраженность которой уменьшается под действием кеналога. Кеналогобусловленные сдвиги ПОЛ у контрольных животных имеют органо-специфический характер. Введение кеналога контрольным кры-

сам увеличивает содержание гептанрастворимых ДК в почках на фоне одновременного уменьшения уровня изопропанолрастворимых липопероксидов. Этот сдвиг может быть связан с дефицитом ограничительной регуляции фосфолипазы A_2 эндогенными ГКГ, уровень которых снижается при введении фармакологических доз глюкокортикоидного препарата. Подобный механизм описан в литературе как причина развития стероидных язв желудка [10]. Важно подчеркнуть, что стрессогенное снижение чувствительности к ГКГ препятствует кеналогиндуцированной модуляции ПОЛ в почках (см. табл. 2). Кеналогиндуцированное нарастание уровня ДК в гептановой фазе липидного экстракта печени сопровождается одновременным снижением содержания КД и СТ, что отражает замедление окислительной деструкции ацилгидроперекисей и их конверсии во вторичные интермедиаты липопероксидации. Предварительный стресс усугублял этот сдвиг и приводил к параллельному нарастанию уровня изопропанолрастворимых продуктов ПОЛ.

Стрессогенное усиление ПОЛ в печени и почках было связано с увеличением активности МАО: 4-кратная иммобилизация крыс приводила к достоверному нарастанию активности фермента в почках и вызывала аналогичную тенденцию в печени (см. табл. 2). При этом у стрессированных животных содержание гептанрастворимых ДК в почках прямо коррелировало с активностью МАО в них ($r = 0,65$; $p < 0,05$), а активность МАО в печени — с уровнем гептанфильных КД и СТ в этом органе ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что введение кеналога предварительно стрессированным животным приводило к параллельному снижению активности МАО и уровня липопероксидов в печени и почках, как и в мозге (см. табл. 2). Это свидетельствует об органо-неспецифическом характере МАО-зависимой активации ПОЛ на фоне постстрессорного снижения чувствительности к ГКГ.

Не исключено, что активация МАО и ПОЛ в печени и почках тоже играет определенную роль в развитии стрессогенных расстройств поведения. Такая возможность иллюстрируется положительной корреляцией анксиогенной дефекации с активностью МАО печени ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и отрицательной корреляцией с содержанием гептанфильных ДК ($r = -0,69$; $p < 0,05$) в почках крыс, получавших кеналог после стресса.

В целом полученные результаты позволяют рассматривать стрессиндуцированное снижение чувствительности к ГКГ как фактор активации МАО, сопровождающейся усилением ПОЛ и анксиогенными расстройствами поведения. Сделанный вывод касается МАО-Б, определяемой использованным методом [2, 12] и являющейся основной формой фермента в мозге и печени у крысы и человека [16, 18]. Нельзя исключить также, что стрессогенное увеличение активности МАО-Б в некоторых тканях

может быть связано не только с ослаблением МАО-ингибиторного действия кортикостероидов, но и с усилением ГКГ-зависимой экспрессии фермента [13]. Такая возможность иллюстрируется нарастанием активности МАО в почках контрольных крыс после введения каналога (см. табл. 2).

Выводы

1. Повторные сеансы иммобилизационного стресса вызывают анксиогенные расстройства поведения крыс, сопровождающиеся снижением чувствительности животных к психотропным и тимусгипоплазирующим эффектам глюкокортикоидов.

2. Стрессиндуцированные расстройства поведения крыс сопровождаются увеличением активности МАО-Б и параллельным усилением липопероксидации в ткани головного мозга. Одновременно наблюдаются прирост активности МАО-Б в почках, а также накопление перекисленных липидов в печени и почках крыс.

3. Введение каналога (2 мг/кг) предотвращает постстрессорную активацию МАО-Б и ПОЛ, а также уменьшает выраженность анксиогенных расстройств поведения у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И. // *Вопр. мед. химии.* — 1989. — № 1. — С. 127—131.
2. Волчегорский И. А., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И. // *Там же.* — 1991. — № 1. — С. 86—89.
3. Волчегорский И. А., Цейликман В. Э., Колесников О. Л. // *Изв. РАН. Сер. биол.* — 1998. — № 2. — С. 242—249.
4. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. // *Там же.* — 1999. — № 2. — С. 201—210.
5. Волчегорский И. А., Колесников О. Л., Цейликман В. Э., Мельников И. Ю. // *Рос. физиол. журн.* — 2000. — Т. 86, № 3. — С. 343—348.

6. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. — М., 1981.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб, 1995.
8. Кнолл Дж. // *Вопр. мед. химии.* — 1997. — № 6. — С. 482—493.
9. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. // *Кардиология.* — 2000. — № 7. — С. 48—57.
10. Филаретова Л. П., Филаретов А. А. // *Физиол. журн.* — 1992. — Т. 78, № 10. — С. 77—83.
11. Цейликман В. Э., Пушкарёв В. П., Захаров Ю. М. и др. // *Там же.* — 1991. — Т. 77, № 3. — С. 41—46.
12. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / Волчегорский И. А., Долгушин И. И., Колесников О. Л., Цейликман В. Э. — Челябинск, 2000.
13. Carlo P., Violani E., Del-Rio M. et al. // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 711. — P. 175—183.
14. Dole V. P. // *J. Clin. Invest.* — 1956. — Vol. 35. — P. 150—154.
15. Gold P. W., Licinio J., Wong Ma-Li, Chrousos G. P. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1995. — Vol. 771. — P. 716—729.
16. Kalaria R. N., Mitchell M. Jo., Harik S. I. // *Brain.* — 1988. — Vol. 111. — P. 1441—1451.
17. Kaneko T., Baba N., Matsuo M. // *Life Sci.* — 1994. — Vol. 55. — P. 1443—1449.
18. Lewinsohn R., Bohm K. H., Glover V., Sandler M. // *Biochem. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 27. — P. 1857—1863.
19. McEwen B. S. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 840. — P. 33—44.
20. Parvez H., Parvez S. // *J. Neurochem.* — 1973. — Vol. 20. — P. 1011—1019.

Поступила 05.04.01

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.379-008.64:614.253.8]:374

О. М. Двойнишникова, Е. В. Суркова, М. Ю. Дробижев, М. Б. Анциферов

ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Диабетологический центр Комитета здравоохранения Москвы

В настоящее время обучение является базисным компонентом лечения больных сахарным диабетом (СД) в большинстве стран мира. В отчете рабочей группы Европейского бюро ВОЗ по разработке программ терапевтического обучения больных с хроническими заболеваниями определены основные цели обучения: формирование у пациентов навыков саморегуляции применительно к их хроническому заболеванию и адаптации к лечению; повышение (сохранение) "качества жизни"; сокращение расходов медицинских учреждений, личных расходов больных и общества в целом на лечение осложнений [13]. Цели лечения при СД — максимальная нормализация обменных процессов, необходимость которой доказана проспективными многолетними исследованиями: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [59] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [61, 62]. Достижение столь жестких терапевтических целей сопряжено со значительными трудностями, так как эффективность контрольных и лечебных мероприятий при диабете всегда опосредована поведением больного. Иными словами, требуется не только положительное восприятие пациентом рекомендаций врача, внутреннее согласие с ними, но и постоянное претворение этих рекомендаций в жизнь, включая анализ конкретной ситуации и принятие самостоятельных решений в отношении заболевания. Обязательным условием адекватного поведения

больного, связанного с диабетом, является обучение, организованное на высоком научно-методическом уровне.

Обучение при хронических заболеваниях уже имеет собственную историю. В 20-х годах XX столетия отдельные диabetологи применяли обучение пациентов (Джослин в США, Рома в Португалии, Лоуренс в Великобритании). В конце 20-х — начале 30-х годов Карл Штольте разработал и пропагандировал "гибкую" инсулинотерапию, которую теперь называют интенсифицированной. Основой терапевтической концепции К. Штольте было требование добиваться компенсации обмена веществ (аглюкозурии) с помощью самостоятельных определений глюкозурии и введения дозы инсулина короткого действия перед основными приемами пищи в зависимости от результата определения содержания сахара в моче и предстоящего приема углеводов. Соблюдение этих правил требовало интенсивного обучения пациентов [6]. Потребовалось более 50 лет, чтобы практика обучения больных приняла характер интегрирующей части терапии диабета и получила повсеместное распространение. Начало этому положила работа L. Miller и соавт., которая обеспечила необходимые эпидемиологические доказательства того, что психосоциальный и обучающий подход может оказать помощь в лечении и снизить процент острых осложнений диабета [42].

В последующем обучение пациентов выделили в самостоятельный раздел медицины хронических заболеваний. Был соз-

дан ряд международных организаций, занимающихся исследованиями в данной области. Примером может быть организация в Европе в 1979 г. Исследовательской группы по обучению больных диабетом — Diabetes Education Study Group (DESG) при Европейской ассоциации по изучению диабета — European Association for the Study of Diabetes (EASD). Ее функциями являются разработка методов управления диабетом, распространение обучающих программ, подготовка медицинского персонала в области обучения пациентов, создание систем длительного наблюдения за больными СД [10]. В настоящее время изданы документы, регламентирующие содержание специализированных программ в области профилактики хронических заболеваний и терапевтического обучения больных и рекомендуемые определенные пути их внедрения в структуры здравоохранения. Это, например, отчет рабочей группы Европейского бюро ВОЗ по разработке программ терапевтического обучения [13]; Национальные стандарты (National standards) программ обучения самостоятельному управлению диабетом, разработанные экспертами в данной области при поддержке Американской диабетической ассоциации [40]; приказы Минздрава России № 404 "О мерах по реализации федеральной целевой программы "Сахарный диабет" от 10.12.96 [1] и № 135 "Об унифицированных программах и наглядных пособиях для школ по обучению больных сахарным диабетом" от 06.05.97.

В литературе последних лет широко обсуждаются методологические аспекты обучения пациентов. В частности, выделяют понятие дидактического обучения, которое сводится к простой передаче информации пациенту без его активного включения в учебный процесс. Альтернативным и более прогрессивным является другой подход — партнерский (collaborative), подразумевающий отношения сотрудничества с медицинским персоналом, при котором пациент становится активным участником обучения. Такой подход имеет цель формирования empowerment (буквально: передачу больному "полномочий" по управлению заболеванием) и предполагает индивидуализацию целей лечения, обратную связь (biofeedback) и т. д. [28, 30, 47, 65]. В Американских национальных стандартах дается характеристика подхода, который обозначается как "обучение самостоятельному управлению диабетом" (diabetes self-management education). Это интерактивный, длительный процесс сотрудничества больного СД и обучающего медицинского персонала, включающий в себя оценку реальных потребностей каждого больного, разработку индивидуальных целей самостоятельного управления диабетом, модификацию поведения пациента путем поведенческого вмешательства (behavioral intervention) и оценку достигнутых результатов [40].

В России в настоящее время широко применяются программы обучения, разработанные сотрудниками Эндокринологического научного центра РАМН с использованием принципов структуризации, предложенных проф. М. Бергером (медицинская клиника Дюссельдорфского университета им. Генриха Гейне) в соответствии с рекомендациями ВОЗ [7, 12]. Созданы различные структурированные программы: для больных СД типа 1 (СД1); для больных СД типа 2 (СД2); для детей, больных СД, и их родителей; для больных СД2 на инсулинотерапии; для больных СД2 с гипертензией; для беременных женщин, больных СД.

Программа обучения больных СД1 (продолжительность цикла обучения 25 ч) базируется на следующих основных принципах: групповое обучение больных по структурированной программе; интенсифицированная инсулинотерапия и самостоятельная адаптация дозы инсулина; самоконтроль обмена веществ (преимущественно гликемии); гибкий распорядок дня и режима питания ("либерализованная диета", основанная на подсчете углеводов по системе "хлебных единиц" и допускающая изменение больными времени приема и количества пищи и умеренное потребление легкоусвояемых углеводов при соответствующей коррекции терапии) [7]. Программа обучения больных СД2 (продолжительность 18 ч) включает в себя следующие темы: общая информация о диабете, самоконтроль, питание, физическая активность, поведение при сопутствующих заболеваниях, поздние осложнения диабета. Основными принципами данной программы обучения являются: 1) преимущественное применение немедикаментозных методов лечения (диета, адаптированные физические нагрузки, снижение избыточной массы тела); 2) определение индивидуальных терапевтических целей; 3) самоконтроль показателей углеводного обмена, а также ряда дополнительных показателей (массы тела и др.); 4) профилактика поражений нижних конечностей [12].

В применении обучающих программ необходима определенная стандартизация. Для обеспечения последовательного

формата программ обучения экспертами в данной области при поддержке Американской диабетической ассоциации разработаны Национальные стандарты (National standards for diabetes self-management education), а также критерии их пересмотра. В них отмечается тот факт, что при обучении самостоятельному управлению диабетом пациент взаимодействует с мультидисциплинарной обучающей командой, в состав которой, кроме эндокринолога, могут входить психолог, специалист по лечебной физкультуре, офтальмолог, фармацевт, врач-терапевт, ортопед, врач-диетолог, другие специалисты и средний медицинский персонал. Все члены команды имеют профессиональную специализацию, взаимодействуют друг с другом и разделяют цели лечения. Команда должна обеспечить функции экспертизы в лечении и вместе с этим владеть преподавательскими навыками и методами поведенческой психотерапии. В стандартах подчеркивается важность развития и совершенствования образовательного плана с учетом индивидуальных возможностей пациентов, которые включают в себя знания о диабете, убеждения в области здоровья (health beliefs), навыки саморегуляции, готовность и способности к обучению, разного рода ограничения, поддержку семьи, финансовый статус [40].

Обязательным компонентом применения обучающих программ является оценка их эффективности. Она осуществляется по ряду показателей: а) метаболические показатели: гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), гликемия, глюкозурия, показатели обмена липидов; б) клинические показатели: индекс массы тела, АД; в) частота острых осложнений СД: случаи диабетического кетоацидоза (ДКА) и тяжелых гипогликемий; г) частота и тяжесть хронических осложнений СД; д) экономическая эффективность. Она заключается в сопоставлении затрат на проведение программ обучения и сэкономленных в результате обучения средств, а также сравнении с соответствующими показателями при традиционном подходе к лечению СД; е) медико-социальные показатели: число дней временной нетрудоспособности, продолжительность и число случаев госпитализаций, возможность выбора желаемой профессии, планирование семьи, проведение свободного времени, отношения в семье и др.; ж) психологические характеристики: уровень знаний о диабете; поведение, связанное с диабетом; степень редукции психических расстройств, осложняющих течение СД. Оценку поведения, связанного с заболеванием, принято проводить по следующим показателям: наличие "дневника диабета" с соответствующими записями; регулярность самоконтроля; частота изменения дозы инсулина; наличие у больного при себе легкоусвояемых углеводов [7]; характеристики режима питания и физической активности; соблюдение правил ухода за ногами [12].

Многочисленные работы представляют положительные результаты применения программ обучения при СД.

Снижение уровня HbA_{1c} отмечается в большинстве работ, посвященных оценке эффективности обучения [7, 11, 12, 46, 47].

Данные о влиянии обучения на липидный спектр у больных СД различны. В ряде исследований получено достоверное улучшение этих показателей [11, 12, 46].

Снижение массы тела у пациентов с СД2 демонстрирует несколько исследований [12, 47]. Некоторые авторы указывают на снижение АД у больных СД2 с исходно высокими его показателями после применения программ обучения [11, 23].

Частота ДКА снижается в 5–6 раз у прошедших обучение больных СД1 [45]. Представлены данные о полном устранении случаев тяжелого ДКА у больных СД1 ($n = 121$) в течение 2 лет наблюдения после программы обучения [7].

Оценить частоту и тяжесть хронических осложнений СД возможно лишь в рамках проспективных популяционных исследований большой продолжительности (не менее 5, а оптимально — 10 лет). Примерами могут служить Американское исследование компенсации диабета и его осложнений — DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и Британское проспективное исследование диабета — UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Было показано, что интенсивное лечение СД и приближение к нормальным показателям углеводного обмена (а для больных СД2 дополнительный строгий контроль уровня АД) позволяют предотвратить или приостановить развитие хронических осложнений СД и уменьшить смертность, связанную с диабетом, и общую смертность [59, 61–63].

Применение программ обучения больных СД является экономически выгодным. Средства, сэкономленные в результате применения программ обучения и лечения больных СД, превышают затраты на нее [7, 11]. E. Bartlett провел анализ экономической эффективности обучения больных и сделал вывод: в среднем каждый доллар, вложенный в обучение пациентов, приводит к экономии 3–4 долларов США [17].

Улучшение медико-социальных показателей у больных СД после обучения отмечено рядом авторов [7, 11, 12, 55]. Однако данные показатели изучаются относительно редко, так как требуют многосторонней оценки и специальных инструментов (валидные опросники и др.).

Психологическим показателям уделяется еще меньше внимания. Чаще всего оценивается уровень знаний у больных СД, возрастание которого после обучения отмечено в большинстве работ [7, 11, 12, 47]. В работе R. Rubin и соавт. отмечено улучшение эмоционального статуса (уменьшение показателей депрессии и тревоги) у больных СД после обучения [55].

Большинство исследований в области обучения больных СД констатируют положительную динамику показателей, перечисленных выше. Однако в ряде работ отмечена недостаточная эффективность обучения при СД.

Одно из исследований демонстрирует неэффективность обучения в отношении компенсации углеводного обмена (HbA_{1c} выше 9,0% при среднем уровне 8,1% в общей группе обследованных) приблизительно у 28% больных СД2 через 12 мес [25]. Ряд авторов указывают на непродолжительность позитивных сдвигов в уровне HbA_{1c} (нивелирование через 6–12 мес), особенно у больных СД2 [5, 14, 27].

В упомянувшимся выше американском исследовании DCCT в группе интенсивной терапии лишь менее 10% больных СД1 реально достигли полностью нормальных показателей HbA_{1c} [59].

Многие пациенты способны реализовать предложенные в процессе обучения стратегии снижения массы тела и нормализации АД и достичь желаемых результатов [33, 49, 64]. У части больных через 12 мес появляется тенденция к возрастанию массы тела, которая до этого была достоверно снижена по сравнению с исходной [12].

Неоднозначные результаты получены в ряде исследований при оценке уровня знаний после обучения у больных СД, причем при анализе зависимости компенсации диабета от уровня знаний прямой корреляции не выявлено [7, 22, 47].

Перечисленные примеры неудач в области обучения заставляют обратиться к поиску факторов, влияющих на эффективность этого процесса.

Среди них, по данным литературы, можно выделить следующие группы.

1. *Факторы методологии обучения.* Активное участие пациента и его сотрудничество с обучающей командой (collaborative education) оказывают более благоприятное влияние на гликемический контроль, потерю массы тела и показатели липидного обмена, чем дидактические методы, содержащие простую передачу знаний [8, 24, 47].

Необходимость специальной квалификации медицинских работников, проводящих обучение, подчеркивается во многих работах. Инструкторы без специальной подготовки в области диабета [21, 35], в поведенческих вмешательствах [23, 31, 57], а также в практике обучения [16, 36, 39] не могут эффективно влиять на модификацию поведения больных.

Успешным является применение специализированных программ для определенных групп больных. В исследовании больных СД с нарушением зрения, проведенном M. Verbaum, показана эффективность применения адаптированной программы обучения. Пациенты с начальным ухудшением остроты зрения показали лучшие результаты по сравнению с больными с более поздними стадиями нарушения зрения, так как уверенность относительно возможности предотвращения потери зрения, возможно, повышала мотивацию на приобретение навыков контроля за СД [19].

У больных с впервые выявленным СД1 наиболее эффективным является обучение, содержащее только ключевую информацию по достижению компенсации углеводного обмена и проводимое в виде индивидуальных занятий [4, 26, 32].

Включение дополнительных разделов обучения по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний или целенаправленное индивидуальное обучение данным аспектам способствует улучшению показателей липидного спектра [11, 12, 46].

Короткий период наблюдения после обучения (менее 6 мес), регулярные повторные визиты, общение по телефону повышают эффективность обучения больных СД [47]. Это подтверждает необходимость включения обучения в систему длительного наблюдения больных или организации регулярных повторных обучающих циклов [2, 65].

2. *Клинические особенности СД.* Длительность СД рассматривается как фактор низкой эффективности обучения во многих исследованиях [20, 25, 40, 54, 60].

Избыточная масса тела у подростков с СД1 может быть фактором, негативно влияющим на эффективность обучения [40].

3. *Социальные факторы.* Поддержка и активное участие семьи больного в контроле за заболеванием положительно влияют на результаты применения обучающих программ [60, 67].

Конфликт в семье приводит к недостаточной приверженности лечению (treatment adherence), неадекватному контролю диабета, низкому уровню психологической адаптации к заболеванию и в результате к низкой эффективности обучения [37, 43, 66].

В работе Т. В. Беликовой и соавт. описана непродолжительность позитивных сдвигов после обучения и худшие показатели компенсации углеводного обмена у одиноких престарелых больных СД2 [5].

4. *Личностные (психологические) особенности пациента.* Низкие показатели невротизма (neuroticism) и высокие показатели альтруизма у больных СД2 связаны с недостаточно эффективным ответом на обучение. Предполагается, что пациенты с низким уровнем невротизма могут испытывать недостаток эмоционального дистресса, необходимого для поддержания надлежащего ухода за собой, и отнестись недостаточно серьезно к отдаленным последствиям неудовлетворительных показателей гликемии и развитию осложнений диабета. Люди с высокими показателями альтруизма могут пренебрегать заботой и уходом за собой [34].

Уровень интеллекта больного СД влияет на эффективность обучения. Так, в работе J. Sakharova и соавт. больные СД1 в группе с высоким и средним уровнем интеллекта продемонстрировали более выраженное улучшение показателей HbA_{1c} после обучения по сравнению с группой больных с низким интеллектуальным уровнем. Различия сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (12 мес) [56].

Среди психологических влияний на эффективность обучения выделяется фактор, названный "готовностью к изменениям в поведении".

В изменении поведения выделяют 5 последовательных стадий согласно "спиральной" модели, предложенной J. Prochaska: безразличие (precontemplation); размышление (contemplation); подготовка (preparation); действие (action); поддержание (maintenance). На любой стадии возможно возникновение рецидивов (relapses), т. е. возврата к менее адекватной модели поведения предыдущей стадии [51]. Для достижения наиболее правильного, адекватного заболеванию поведения требуется прохождение всех промежуточных стадий. Обучение может облегчить данный процесс при условии, что каждая стадия диагностируется, и обучающий персонал применяет соответствующие подходы [18].

Показатель готовности к изменению поведения у больных СД оценивается в исследовании, проведенном K. Peterson и соавт. У пациентов на стадиях "подготовки" и "активного действия" отмечается наибольшее снижение уровня HbA_{1c} за короткий период (3 мес) по сравнению с объединенной группой "безразличия–размышления". Данные различия сохранялись на протяжении 12 мес [50].

Локус контроля в болезни (ЛКБ) является одной из фундаментальных личностных особенностей, формирующих отношение больного к лечению и влияющих на эффективность обучения. В литературе, посвященной изучению ЛКБ при СД, выделяют 2 полярных типа отношения к терапии заболевания. При первом из них, свойственном экстеральному (внешнему) ЛКБ, сама возможность эффективного лечения отрицается или ответственность за лечебный процесс полностью перекладывается на других лиц (чаще всего врачей). При втором, характерном для интернального (личного) ЛКБ, последствия лечения рассматриваются как результат преимущественно собственной деятельности. Экстеральный ЛКБ ассоциируется у больных СД с недостаточной эффективностью обучения [48]. Напротив, интернальный ЛКБ связан со стремлением пациента приблизить метаболические показатели к идеальным величинам [53].

В литературе также представлены данные, свидетельствующие о наличии у больных СД 4 основных типов отношения к лечению. Два из них: "фаталистический" и "врачебный", или "медицинский", связаны с экстеральной (внешней) локализацией контроля. При этом больной полагает, что благоприятный исход является лишь результатом случая и на течение заболевания влиять невозможно ("фаталистический" ЛКБ), либо перекладывает ответственность за исход лечения на медицинских работников ("врачебный", или "медицинский" ЛКБ). В данном случае определяется недостаточная эффективность обучения. Остальные 2 варианта ЛКБ — "самостоятельный" и "самообвиняющий" — связаны с интернальной (личной) локализацией контроля. При этом больной убежден в необходимости по крайней мере соучастия в процессе лечения (самостоятельность) либо охвачен переживаниями собственной вины (действительной или мнимой) за возникновение или обострение заболевания (самообви-

нение). Эти варианты ЛКБ связаны с наибольшей эффективностью обучения [3, 22].

5. Факторы психопатологического характера. От степени выраженности когнитивных расстройств зависит обучаемость пожилых пациентов. Существенные когнитивные расстройства обуславливают недостаточную эффективность программ обучения [29, 51, 52].

Депрессивные и тревожные расстройства в любом возрасте оказывают воздействие на эффективность обучения при СД. В литературе представлены единичные работы, посвященные данному аспекту. Так, по данным М. Ю. Дробизева и соавт., симптомы депрессии рассматриваются в качестве относительного противопоказания к интенсивным обучающим мероприятиям, требующим от больного активного участия в лечебном процессе. Целесообразно предварительно проводить лечение депрессивного состояния. Напротив, сопутствующие СД симптомы невротической тревоги не препятствуют восприятию пациентами рекомендаций, требующих продуктивного участия в лечении [9].

Расстройства пищевого поведения оказывают негативное влияние на эффективность обучения больных СД. Булимия у подростков с СД1 ассоциируется с низкой эффективностью обучения по данным L. Meltzer и соавт. [40].

Ипохондрические фобии, содержание которых тесным образом связано с лечебным процессом (страх инъекций, крови, развития гипогликемии и т. д.), также оказывают негативное влияние на эффективность обучения больных СД [32, 44].

Пока не нашли отражения в исследовательских работах по обсуждаемой проблеме вопросы взаимосвязи результатов обучения с нозогенными реакциями¹ у больных СД. В то же время известно, что нозогенные реакции являются фактором, определяющим медицинское поведение больных, в том числе степень соблюдения врачебных рекомендаций. Выделяют 2 полярных типа нозогений: гипер- и гипонозогнозии. Гипернозогнозия определяется высокой значимостью соматического страдания, убежденностью в невозможности самостоятельно справиться с симптомами заболевания. Для гипонозогнозии характерна совокупность противоположных признаков — тенденция к недооценке значимости соматического страдания, убежденность в возможности самостоятельно справиться с ним. Гипернозогнозии свойственно отношение к заболеванию, характеризующееся отказом от каких-либо самостоятельных действий, попытками переложить ответственность за все значимые события, связанные с соматическим страданием, другим лицам. Для гипонозогнозии, напротив, предпочтительно активное отношение, реализующееся в принятии личной ответственности за все значимые ситуации, ассоциирующиеся с болезнью, и в самостоятельных действиях, направленных на минимизацию ее проявлений [8]. Проблема нозогений при СД, в частности их влияние на результаты обучения больных, представляет большой исследовательский интерес и может иметь существенное практическое значение.

Очевидно, что факторы психологического и психопатологического характера оказывают существенное влияние на результаты обучения. Относительно немногочисленные попытки их коррекции, описанные в литературе, сводятся в основном к применению психотерапевтических методик. Отмечена эффективность включения поведенческой (бихевиоральной) терапии в процесс обучения больных СД1. При этом улучшаются отношения родители—подростки и уменьшается конфликт, связанный с диабетом. Бихевиоральная терапия повышает также приверженность лечению диабета [26, 67].

Когнитивная терапия больных СД с депрессией также оказывает положительное влияние на эффективность обучения. Так, по данным P. Lustman и соавт., когнитивная терапия и обучение больных СД способствуют более выраженному снижению уровня Hb A_{1c} по сравнению с обучением без когнитивной терапии [38].

Групповая психотерапия, направленная на управление стрессом (stress management training), у больных СД также оказывает положительное воздействие на эффективность обучения. Так, в исследовании R. Surwit и соавт. показано, что управление стрессом и обучение больных СД2 оказывают лучшее воздействие на показатели Hb A_{1c} по сравнению с контрольной группой (без применения психотерапии) [58].

¹Нозогенные реакции — психогенные расстройства, обусловленные констелляцией психотравмирующих факторов, связанных с соматическим заболеванием [10].

Программа обучения больных СД, имеющая целью передачу пациентам "полномочий" по управлению своим заболеванием (patient empowerment program), разработанная R. Anderson и соавт., оказывает положительное влияние на эффективность обучения и показатели психосоциальной адаптации к заболеванию. Программа сфокусирована на психосоциальных проблемах: управление стрессом, повышение поддержки семьи, уменьшение негативных эмоций [15].

Таким образом, обучение больных СД в настоящее время является самостоятельным направлением в диабетологии, представляющим как научный, так и практический интерес. Подавляющее большинство представленных работ свидетельствует о высокой эффективности обучения в отношении клинических, метаболических, психосоциальных показателей при СД. Приведенные в обзоре данные делают очевидным влияние на результаты обучения его методологии, клинических особенностей СД, социальных факторов, личностных особенностей пациента, а также факторов психопатологического характера. Наибольший интерес вызывает изучение факторов психологического и психопатологического характера, так как их вклад в эффективность обучения представляется очень важным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Ростовцева Я. Г. Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных (сборник методических материалов и официальных документов). — М., 1997.
2. Анциферов М. Б. // Сахарный диабет. — 1999. — № 1 (2). — С. 45—50.
3. Анциферов М. Б., Дробизев М. Ю., Суркова Е. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 4. — С. 24—27.
4. Бахтадзе Т. Б., Смирнова О. М., Филатова Е. Г. // Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб, 2001.
5. Беликова Т. В., Один В. И., Делегевич Ю. Н., Пушкова Э. С. // Там же.
6. Бергер М., Старостина Е. Г., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. — Берлин, 1995.
7. Галстян Г. Р. Оценка эффективности программы лечения и обучения для больных инсулинзависимым сахарным диабетом: клинические, метаболические и медико-социальные аспекты: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
8. Дробизев М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
9. Дробизев М. Ю., Анциферов М. Б., Суркова Е. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 37—39.
10. Обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р. и др. — М., 1999.
11. Пьянкова Е. Ю. Эффективность обучения больных сахарным диабетом 2 типа в амбулаторно-поликлинических условиях (влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и качество жизни): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2002.
12. Суркова Е. В. Эффективность применения структурированной программы лечения и обучения в комплексной терапии инсулинзависимого сахарного диабета: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
13. Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ. — М., 2001.
14. Agurs-Collins T., Kumanyika S., Ten Have T., Adams-Campbell L. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1503—1511.
15. Anderson R. M., Funnell M. M., Butler P. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 18, N 7. — P. 943—949.
16. Assal J. P., Jacquemet S., Morel Y. // Metabolism. — 1997. — Vol. 46. — P. 61—64.
17. Bartlett E. E. // New Trends in Patient Education: A Trans-Cultural and Inter-Disease Approach. International Congress Series 1076 / Eds J.-Ph. Assal et al. — New York, 1995. — P. 87—91.
18. Basler H. D. // Ibid. — P. 93—98.
19. Bernbaum M. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 9. — P. 1430—1432.
20. Bott U., Jorgens V., Grusser M. et al. // Diabet. Med. — 1994. — Vol. 11, N 4. — P. 362—371.
21. Boulton A. J. // Patient Educ. Couns. — 1995. — Vol. 26. — P. 183—188.

22. Bradley C. // New Trends in Patient Education: A Trans-Cultural and Inter-Disease Approach. International Congress Series 1076 / Eds J.-Ph. Assal et al. — New York, 1995. — P. 99—106.
23. Campbell E. M., Redman S., Moffitt P. S., Sanson-Fisher R. W. // Diabetes Educ. — 1996. — Vol. 22. — P. 379—386.
24. Clement S. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18, N 8. — P. 1204—1214.
25. Cook C., Lyles R., El-Kebbi I. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 24. — P. 209—215.
26. Delamater A. M., Jacobson A. M., Anderson B. et al. // Ibid. — N 7. — P. 1286—1292.
27. Frost G., Wilding J., Beecham J. // Diabet. Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 397—401.
28. Funnell M., Anderson R., Arnold M. et al. // Diabetes Educ. — 1991. — Vol. 17. — P. 37—41.
29. Glasgow R., Osteen V. // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15, N 10. — P. 1423—1432.
30. Glasgow R., Anderson R. // Ibid. — 1999. — Vol. 22, N 12. — P. 2090—2091.
31. Grey M., Boland E. A., Davidson M. et al. // Appl. Nurs Res. — 1999. — Vol. 12. — P. 3—12.
32. Jacobson A. M. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334, N 19. — P. 1249—1253.
33. Laitinen J., Ahola I., Sarkkinen E. et al. // J. Am. Diet. Assoc. — 1993. — Vol. 93. — P. 276—283.
34. Lane J. D. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 9. — P. 1321—1325.
35. Litzelman D. K., Slemenda C. W., Langefeld C. D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 36—41.
36. Lorenz R. A. // Diabetes Educ. — 1989. — Vol. 15. — P. 149—152.
37. Lorenz R. A., Wysocki T. // Diabetes Spectrum. — 1991. — Vol. 4. — P. 261—292.
38. Lustman P. J., Griffith L. S., Freedland K. E. et al. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129. — P. 613—621.
39. Maldonado A., Bloise D., Ceci M. et al. // Patient Educ. Couns. — 1995. — Vol. 26. — P. 57—66.
40. Meltzer L. J., Johnson S. B., Prine J. M. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 678—682.
41. Mensing C., Boucher J., Cypress M. et al. // Ibid. — 2002. — Vol. 25. — P. S140—S147.
42. Miller L., Goldstein J. // N. Engl. J. Med. — 1972. — Vol. 286. — P. 1388—1391.
43. Miller-Johnson S., Emery R. E., Marvin R. S. et al. // J. Consult. Clin. Psychol. — 1994. — Vol. 62. — P. 603—610.
44. Mollema E. D., Snoek F. J., Ader H. J. et al. // J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51, N 5. — P. 665—672.
45. Muhlhauser I., Bruckner I., Berger M. et al. // Diabetologia. — 1987. — Vol. 30. — P. 681—690.
46. Noel P. H., Larne A. C., Meyer J. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 6. — P. 896—901.
47. Norris S. L., Engelgau M. M., Narayan K. M. V. // Ibid. — 2001. — Vol. 24, N 3. — P. 561—587.
48. O'Connor P. J., Crabtree B. F., Abourizk N. N. // J. Am. Board Fam. Pract. — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 381—387.
49. Perry T., Mann J., Lewis-Barned N. et al. // Eur. J. Clin. Nutr. — 1997. — Vol. 51. — P. 757—763.
50. Peterson K. A., Hughes M. // J. Am. Board Fam. Pract. — 2002. — Vol. 15, N 4. — P. 266—271.
51. Prochaska J. A. // Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 805—807.
52. Reaven G. M., Thompson L. W., Nahum D., Haskins E. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 16—21.
53. Reynaert C., Janne P., Donckier J. et al. // Diabete Metab. — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 180—187.
54. Rosilio M., Cotton J. B., Wieliczko M. C. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 7. — P. 1146—1153.
55. Rubin R. R., Peyrot M., Saudek C. D. // Ibid. — 1989. — Vol. 12, N 10. — P. 673—679.
56. Sakharova J. V., Yefimov A. S. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. A20.
57. Stott N. C. H., Rees M., Rollnick S. et al. // Patient. Educ. Couns. — 1996. — Vol. 29. — P. 67—73.
58. Surwit R. S., Tilburg M., Zucker N. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 1. — P. 30—34.
59. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
60. Trief P. M., Grant W., Elbert K., Weinstock R. S. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 2. — P. 241—245.
61. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
62. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Ibid. — P. 837—853.
63. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 703—713.
64. Uusitupa M., Laitinen J., Siitonen O. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1993. — Vol. 19. — P. 227—238.
65. Von Korff M., Gruman J., Schaefer J. et al. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 127. — P. 1097—1102.
66. Wysocki T. // J. Pediatr. Psychol. — 1993. — Vol. 18. — P. 443—454.
67. Wysocki T., Greco P., Harris M. A. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 441—446.

Поступила 10.01.03

◆ СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 61:001.8

В. В. Фадеев, В. П. Леонов, О. Ю. Реброва, Г. А. Мельниченко

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова, факультет информатики Томского государственного университета, НИИ неврологии (дир. — акад. РАМН Н. В. Верещагин) РАМН, Москва

В прошедшем XX веке клиническая медицина сделала ошеломляющие успехи: были созданы антибиотики, вакцины, препараты гормонов, гипотензивные и противоопухолевые средства, которые спасли и продлили жизнь миллионам людей. Головокружение от успехов проявилось прогрессирующим увеличением числа специалистов, занимающихся клинической и теоретической медициной, появилось огромное число медицинских журналов, научных работ и публикаций. Базой для этого явилось тысячекратное увеличение финансирования медицины. Так, в 1991 г. в США расходы на медицину составили 752 млрд долларов, или 13,2% от валового национального продукта.

В связи с этим в обществе, тратящем на медицинскую науку колоссальные средства, возник вопрос: "А как именно тратятся эти деньги, кем они тратятся и кому именно эти деньги выделять в дальнейшем?". С другой стороны, у самой медицинской общественности и, что не менее важно, у организаторов здравоохранения возникли вопросы: "Результатам каких именно работ следует доверять? Какие результаты использовать в качестве клинических рекомендаций для практического здравоохранения?". Для ответа на эти вопросы в 80-х годах XX века была разработана концепция доказательной медицины (evidence-based medicine), которую пионеры клинической эпидемиологии Р. и С. Флетчеры [10] определяют как медицинскую практику, ос-

нованную на результатах правильно организованных клинических исследований. В соответствии с концепцией доказательной медицины каждое клиническое решение врача должно базироваться на научных фактах, а "вес" каждого факта становится тем больше, чем строже методика исследования, в ходе которого этот факт получен.

При обсуждении принципов доказательной медицины можно услышать возражение о том, что они ставят под сомнение значение всех тех медицинских значений, которые накапливались тысячелетиями. Однако доказательная медицина подразумевает более совершенную методологию исследования медицинских вмешательств с неочевидной эффективностью, соответствующую современному планированию научного эксперимента. Действительно, эффективность жгута при кровотечениях доказать достаточно просто: после его наложения оно останавливается. Очевидно, что это вмешательство эффективно. Аналогичным образом обстоит дело с заместительной гормональной терапией. Классическая экспериментальная эндокринология XIX века базировалась на удалении эндокринной железы и демонстрации регресса развившихся изменений путем введения в организм экспериментального животного экстракта этой железы. Так же исчерпывающе доказателен эффект инсулина при лечении сахарного диабета типа I и препаратов левотироксина при лечении гипотиреоза. В данном случае теоретические представления исследователя о причинах нарушения функций совпадают с объективными патофизиологическими фактами и поэтому подтверждаются клинической практикой.

Значительно сложнее проблема различных лечебных вмешательств обстоит в тех случаях, когда осуществляется попытка воздействия на патологический процесс, представляющий собой каскад взаимосвязанных биохимических реакций, развертывающихся в самой клетке и в окружающих ее структурах. При этом динамика цепных реакций, сигналы, определяющие их начало и завершение, как правило, остаются неизвестными. В результате представления о патологическом процессе, являющемся целостной динамической системой, сводятся к частностям: фрагментам и звеньям отдельных биохимических реакций, на которые нередко направлены многочисленные фармакологические влияния. В этих случаях реализация теоретических предположений, основанных даже на высокотехнологичных экспериментальных данных, не дает явного клинического эффекта. Так, например, дело обстоит с применением различных классов ангиопротекторов при атеросклерозе, клинические испытания которых в рамках рандомизированных исследований пока не привели к положительному результату. В концепции доказательной медицины теоретические представления о патогенезе (обычно неполные), мнения авторитетных специалистов, традиции, личный опыт, соображения приоритетности не считаются убедительными, научными основаниями для использования того или иного медицинского вмешательства. Ценность теоретических представлений о свойствах лекарственных препаратов бесспорна, вместе с тем их истинные терапевтические возможности можно определить лишь в результате клинических испытаний, выполненных по правилам, принятым международным медицинским сообществом.

В журнале "British Medical Journal" [12] была опубликована статья с шуточным перечислением вариантов "медицинской практики, не основанной на доказательных фактах", в противовес доказательной медицине. Авторы указывают на то, что если медицинская практика не базируется на доказанных фактах, то в ее основе лежит следующее: 1) авторитет врача ("увеличение числа однотипных ошибок с увеличением стажа работы"); 2) страстность ("эмоциональное воздействие на более спокойных коллег и родственников больных"); 3) внешний облик и красноречие ("хороший загар, шелковый галстук, вальяжная поза и красноречие как замена доказанным фактам"); 4) провидение ("когда неизвестно, что делать с больным, вместо обоснованного решения полагаются на волю божью"); 5) чувство неуверенности ("от чувства растерянности и отчаяния решения вовсе не принимаются"); 6) нервозность ("в условиях постоянного страха перед судебным процессом врач назначает чрезмерное обследование и лечение"); 7) самоуверенность ("в основном для хирургов").

По современным стандартам, надежная оценка эффективности методов лечения и профилактики может быть получена только в ходе рандомизированных контролируемых испытаний. Такого рода испытания проводятся не только для фармакологических препаратов, но и для хирургических методов лечения, физиотерапевтических процедур, мероприятий в области организации медицинской помощи, диагностических методов. По окончании исследования сопоставляются частоты наступления

клинически важных исходов — выздоровления, осложнения, смерти, а не суррогатные исходы — изменения физиологических, биохимических, иммунологических и других показателей. Таким образом, оцениваются не столько непосредственные результаты (лабораторные, инструментальные и др.), сколько отдаленные (клинические эффекты, установленные в качестве конечных точек исследования).

Для получения выводов исследования необходимо учитывать неопределенность многих характеристик, а также конечность числа наблюдений. Наиболее приемлемым инструментом в этом случае оказываются методы статистики. Именно эту особенность и подчеркивает одно из определений статистики, которое было дано американским математиком А. Вальдом: "статистика — это совокупность методов, которые дают нам возможность принимать оптимальные решения в условиях неопределенности".

Почему отечественная медицина пока не пошла по пути доказательной медицины, а работы отечественных авторов стоят особняком и казуистически редко цитируются за рубежом? Почему отечественные медицинские журналы имеют столь низкий рейтинг на фоне зарубежных? Причин, наверное, много.

Во-первых, отечественная медицина не испытывала на себе столь мощные экономические стимулы и никогда не финансировалась в тех объемах, о которых сказано выше. Вторым безусловным фактором является длительная изоляция советской медицинской науки от мировой, причем отчасти эта изоляция имела демонстративный характер, а сами работы отечественных авторов противопоставлялись зарубежным. До сих пор список литературы к статье или диссертации многими воспринимается не как список процитированной литературы, а как некое "самостоятельное произведение", в котором определенная доля источников должна принадлежать отечественным авторам. Парадоксально, но наряду с упреками в адрес списка литературы в ряде случаев можно не услышать никаких замечаний в адрес самой работы.

Тот факт, что все без исключения отечественные медицинские журналы издаются на русском языке, не оправдывает факт низкого рейтинга этих журналов в научном мире. В этом плане хорошим примером являются издаваемые на немецком языке журналы "Deutsche Medizinische Wochenschrift" или "Acta Medica Austriaca", которые имеют высокий международный рейтинг, а порой традиционно более полно освещают некоторые проблемы.

Следствием указанных факторов явилось серьезное несоответствие методологической базы российской медицинской науки современным международным стандартам получения научно обоснованных, доказательных результатов исследований. По современным представлениям, таковыми являются результаты исследований, отвечающих следующим требованиям: 1) соответствие способа организации исследования поставленным задачам; 2) минимизация систематических ошибок, возникающих при формировании несбалансированных групп наблюдений, вследствие неправильных и нестандартизированных измерений, из-за вмешивающихся факторов; 3) минимизация случайных ошибок путем корректного анализа данных.

Наличие в исследовании систематических ошибок и несоответствие способа организации исследования поставленным задачам делает исследование бессмысленным. Никакой, даже самый совершенный анализ данных не может компенсировать дефекты в организации исследования. В то же время правильно организованное исследование, в рамках которого анализ данных проведен с ошибками, также сводит на нет все усилия исследователей. Таким образом, первичной проблемой является правильная организация исследования, а вторичной — корректный анализ данных. В настоящее время считается, что неправильно проведенное (в смысле как его организации, так и анализа данных) исследование является неэтичным по крайней мере по следующим основаниям: пациенты в ходе исследования подвергаются неоправданному риску; происходит неэффективное использование ресурсов (финансов, времени исследователей), которые могли бы быть потрачены на преодоление более важных проблем; после публикации неверных результатов дальнейшие исследования направляются в неправильное русло; применение неверных результатов исследования в медицинской практике способно нанести вред пациентам.

Безусловно, наибольшие трудности (как организационные, так и финансовые) представляет собой правильная организация исследования. Этими проблемами занимается наука "клиническая эпидемиология" — методологическая база доказательной медицины, основы которой были заложены канадскими учеными D. Sackett, B. Haynes, G. Guyatt, P. Tugwell в 1980-е годы. На-

личие хорошей литературы на русском языке (прежде всего [10]) позволяет нам подробно не останавливаться в данной публикации на весьма сложных вопросах организации доказательного медицинского исследования.

Как уже было сказано выше, не меньшее значение для получения научно обоснованных результатов имеет корректность статистического анализа данных. Клиническая статистика, как и любая другая медицинская специальность, является отдельной дисциплиной. Конечно, врач не в состоянии в полной мере овладеть всеми медицинскими специальностями, которые необходимо привлекать в конкретном исследовании, например лабораторной диагностикой или рентгенорадиологией. Как нам представляется, оптимальным вариантом является участие в исследовании профессионального статистика. Однако поскольку число таких специалистов в России крайне мало, исследователям необходимо овладеть хотя бы основами статистического анализа данных.

Источники научно обоснованной информации

"Клиническая эпидемиология — методическая основа доказательной медицины — повышает эффективность восприятия информации, поскольку врач может, исходя из фундаментальных принципов, быстро разобраться, какие статьи или источники информации заслуживают доверия. Это обеспечивает достойную альтернативу тем признакам, по которым обычно судят о правоте собеседника в процессе общения с коллегами — убежденности, красноречию, профессиональному стажу или глубине специализации" [10].

В 1972 г. британский эпидемиолог А. Кокран обратил внимание на то, что "общество пребывает в неведении относительно истинной эффективности лечебных вмешательств. Очень стыдно, что медики до сих пор не создали системы аналитического обобщения всех актуальных рандомизированных клинических испытаний по всем дисциплинам и специальностям с периодическим обновлением обзоров". Он предложил создавать научные медицинские обзоры на основе систематизированного сбора и анализа фактов, а затем регулярно пополнять их новыми данными.

В октябре 1992 г. был открыт первый Кокрановский центр в Оксфорде. В октябре 1993 г. состоялся первый ежегодный Кокрановский colloquium, где 73 представителя из 9 стран стали соучредителями Кокрановского сотрудничества, основной задачей которого является создание, обновление и распространение систематических обзоров результатов медицинских вмешательств, которые должны облегчить принятие решений в различных областях медицины. Что же в настоящее время понимают под систематическим обзором?

Совершенно очевидно, что поток информации о результатах медицинских исследований и публикаций огромен. Даже если заниматься каким-нибудь узким вопросом в какой-либо узкой области медицины, то одному человеку переработать всю информацию, особенно вечером, после бурно проведенного рабочего дня, невозможно. Например, если заниматься относительно узкой областью медицины — эндокринологией, далее еще более узкой областью эндокринологии — тиреологией, далее еще больше сузиться и заниматься исключительно проблемой узлового зоба, то на ключевые слова "узловые образования щитовидной железы" ("thyroid nodules") база данных MEDLINE выдает список из нескольких десятков тысяч статей. Однако и это еще не вся проблема. Результаты этих работ, как правило, противоречат друг другу. Ведь при проведении исследований авторы руководствовались разными принципами набора групп, включали в них разное количество пациентов, которые различались по полу, возрасту, национальности, отношению к этому исследованию и т. д. Разные авторы "хотели доказать" и "доказывали" разные факты. Лишь небольшая часть исследований является рандомизированными и контролируруемыми. Этот список причин гетерогенности исследований можно продолжать. И все это падает на голову человека, который формирует на основе этого материала свое субъективное мнение (причем зачастую смещенное, так как в его распоряжении могут оказаться лишь некоторые работы, в частности работы с положительными результатами из-за *тенденции исследователей не публиковать отрицательные результаты*) и проводит свое исследование, которое, как правило, это мнение подтверждает.

Систематические обзоры призваны как-то разрешить эту проблему. Такие обзоры — это научные исследования с заранее спланированными методами, где объектом изучения служат результаты ряда оригинальных исследований. Они синтезируют результаты этих исследований, используя подходы, уменьшаю-

щие возможность систематических и случайных ошибок. Эти подходы включают в себя максимально глубокий поиск публикаций по определенному вопросу и использование точных, воспроизводимых критериев отбора статей для обзора. Далее производится оценка структуры и особенностей оригинальных исследований, обобщение данных и интерпретация полученных результатов. Если результаты оригинальных исследований рассмотрены, но статистически не объединены, обзор называется качественным систематическим обзором. В количественном систематическом обзоре, иначе называемом *метаанализом*, для объединения результатов двух или более исследований используются статистические методы [11]. Объединяют не все подряд исследования, а лишь качественно выполненные, предпочтительно рандомизированные и сопоставимые по материалу. Исследования, которые базируются лишь на "собственном видении проблемы", в которых отсутствует контрольная группа, а статистический анализ представляет собой лишь указание в скобках на то, что $p < 0,05$, объединить невозможно (см. ниже).

Систематические обзоры лишь отдаленно напоминают те обзоры, которые мы привыкли видеть в журналах и диссертационных работах. Обычные обзоры рассматривают широкий круг проблем. Например, обычный обзор может называться "Узловой зоб", тогда как систематический обзор будет называться "Эффективность супрессивной терапии левотироксина при узловом коллоидном зобе небольшого размера". В систематическом обзоре все силы брошены для поиска ответа на достаточно узкий клинический вопрос, обычно об эффективности клинического вмешательства, а не просто на изложение клинической проблемы, напоминающее главу из учебника.

Деятельностью по подготовке систематических обзоров занимается всемирное Кокрановское сотрудничество врачей. В настоящее время подготовлено 1000 (по состоянию на март 2001 г.) обзоров по всем областям медицины. Число обзоров быстро растет — примерно на 50% в год. Кокрановское сотрудничество формирует также реферативную базу данных, включающую в себя рефераты публикаций о контролируемых и рандомизированных клинических испытаниях, отвечающих современным стандартам качества их проведения, результаты которых, следовательно, являются научно обоснованными, доказательными. Кокрановская рабочая группа по проблемам метаболических и эндокринных заболеваний к началу 2001 г. выполнила 4 систематических обзора и зарегистрировала 9 протоколов обзоров, подготавливаемых в настоящее время и посвященных сахарному диабету. Рабочей группой по проблемам беременности выполнен обзор "Йодная профилактика у беременных в йоддефицитных регионах" [13].

Информированность отечественных исследователей о результатах научно обоснованных клинических испытаний

В последние годы получение научной информации существенно упростилось за счет доступности ресурсов Интернета. Наличие бесплатного (для пользователей Интернета) доступа к реферативной базе данных MEDLINE национальной медицинской библиотеки США и полнотекстовым электронным версиям ряда периодических изданий позволяет ожидать повышения информированности российских исследователей о проводящихся за рубежом клинических испытаниях и их публикуемых результатах.

Казалось бы, такая осведомленность должна проявляться в цитировании этих результатов в отечественных публикациях. Изучение этого вопроса показало обратное. В недавней работе [9] представлен анализ 44 оригинальных статей, опубликованных в крупнейших отечественных медицинских журналах. Из заголовка, текста и(или) списка ключевых слов статей были выделены ключевые термины для проведения поиска в базе контролируемых исследований Кокрановского сотрудничества, содержание которой практически полностью отражено в базе MEDLINE. После этого сопоставляли количество работ, процитированных в оригинальных статьях отечественными авторами, с количеством контролируемых клинических исследований, которые по сочетанию терминов удалось найти в базе данных. В итоге оказалось, что в 44 проанализированных работах теоретически могло быть процитировано 706 релевантных источников. В действительности же было процитировано всего 7 (т. е. около 1%) рандомизированных исследований.

В значительной мере анализ осложнялся тем, что в отечественных работах часто (в 7 из 44) изучали эффективность препаратов при состояниях, отличающихся от состояний, являющихся показаниями к применению данных препаратов в зарубежных исследованиях (например, "infrared laser + diabetic polyneu-

ropathy", "lung cancer + plasmapheresis", "sulodexide + diabetic neuropathy"). Ряд статей (5 из 44) используют термины, практически не применяемые в зарубежной литературе (например, "pseudoallergy"). Пять статей были посвящены исследованию отечественных препаратов, которые пока не изучаются за рубежом (Salben, Likopid, Prospedin, Urosan, Kerlon).

В ряде статей, несмотря на значительное количество (от 21 до 134) соответствующих зарубежных публикаций, они не цитируются или цитируются недостаточно (10 из 44). Для большинства же проанализированных статей (20 из 44) число соответствующих источников невелико — менее 10.

Таким образом, наличие недостаточное цитирование имеющихся публикаций. Такое положение, возможно, связано с тем, что авторы могут знать, но не цитировать аналогичные зарубежные работы, преувеличивая тем самым новизну и актуальность своих исследований. Не менее вероятно, что отечественные врачи просто не знают о существующих зарубежных публикациях.

Использование статистических методов в отечественных медицинских исследованиях

На сегодняшний день более или менее очевиден тот факт, что доказательство каких-либо гипотез в медицине, как правило, требует применения статистических методов. Почему этот факт очевиден именно "более или менее", мы покажем дальше. Здесь хочется обратить внимание на то, что еще в конце XIX — начале XX века российский медицинская наука активно осваивала статистический инструментарий [5]. Однако в период 40-х—50-х годов гонения на генетику привели к изгнанию из биологии и медицины и методов статистики [5]. В 1940 г. в "Сборнике докладов академии наук СССР" академик Т. Д. Лысенко пишет: "Я не чувствую себя достаточно компетентным, чтобы разбираться в этой системе математических доказательств. К тому же меня, как биолога, сейчас не интересует вопрос о том, хорошим или плохим математиком был Мендель... Нас, биологов, не интересуют математические выкладки, подтверждающие практически бесполезные статистические формулы менделистов" [6]. Вслед за статьей Т. Д. Лысенко следует статья Э. Кольмана [3], цитаты из которой, на наш взгляд, продолжают до настоящего времени определять отношение к статистике авторов многих отечественных работ: "Мы, биологи, не желаем подчиняться слепой случайности (хотя бы математически и допустимой) и утверждаем, что биологические закономерности нельзя подменять математическими формулами и кривыми. Теория вероятностей и статистический метод исследования являются лишь вспомогательными орудиями в конкретной науке (например, в политической экономии, в физике, в биологии). В зависимости от того, *какая конкретная теория контролирует ее применение, статистика будет давать результаты, правильно или неправильно отражающие материальную действительность*". Если перефразировать Э. Кольмана, получится знакомая многим шутка: "Статистика должна служить человеку, а не человек статистике". Отсюда формируется стандартный алгоритм исследования. Аспирант или докторант получает тему, начинает над ней активно работать, приходит к неким выводам. Далее возникает вопрос о подтверждении этих выводов, т. е. исследователь изыскивает метод, который подтвердит уже сделанные им выводы, а не наоборот: использует заранее запланированный статистический метод, который подтвердит или отвергнет заранее сформулированную гипотезу. Более того, сама тема, которая поручается аспиранту, очень часто уже подразумевает некий вывод, который формулируется еще до выполнения работы. В связи с этим вспоминается работа, которая, после рассуждений об актуальности темы, начиналась словами: "Поскольку мы уже тридцать лет оперируем, мы имеем право на собственное мнение". Парадокс, но права на собственное мнение никто не отменял. Зачем же эта фраза? Авторы чего-то боялись, пуская в ход даты окончания медицинского института вместо строгой научной аргументации своего мнения? Таким образом, традиции последователей академика Лысенко ("конкретная теория контролирует применение статистики") продолжают жить.

Большинство используемых в современной медицине статистических методов было разработано еще в начале XX века. Так, всеми любимый *t*-критерий Стьюдента был разработан Вильямом Госсетом в 1908 г. Широко используемые в настоящее время непараметрические методы были разработаны позднее — в 40-х—50-х годах. Во-вторых, следует заметить, что большинство наиболее используемых ныне статистических методов было подробно описано в отечественной литературе прошлых лет. Более того, в 70-х годах издавалось значительно больше книг по использованию статистики в медицине и планированию экспе-

римента. Так, аргументация преимуществ непараметрических методов, использующихся в отечественных работах в минимальном объеме, была подробно и доступно описана в книге "Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях", которая вышла в 1973 г. [2]. В дореволюционной России выходило большое количество руководств по биологической статистике, а знание этой дисциплины активно пропагандировалось [5]. Так, в своем учебнике по основам военно-полевой хирургии Н. И. Пирогов пишет: "Я принадлежу к ревностным сторонникам рациональной статистики и верю, что приложение ее к военной хирургии есть несомненный прогресс" [7].

По мнению А. Е. Платонова [8], ученый-медик в настоящее время может не знать ни одной формулы, но должен четко понимать следующее:

- как формулируется тот вопрос, на который он хочет ответить с помощью статистического анализа;
- какие статистические процедуры необходимы для ответа на данный вопрос;
- как следует интерпретировать результаты.

С одной стороны, действительно, возможности современных статистических пакетов программ во многом избавляют исследователей от необходимости знания статистических формул. Однако даже для того, чтобы сформулировать правильно вопрос, на который ученый-медик хочет ответить с помощью статистического анализа, ему необходимо понимание как статистической терминологии, так и методов поиска ответа на эти вопросы. Можно ли, не зная ни одной формулы по статистике, выбрать адекватную статистическую процедуру и затем столь же адекватно интерпретировать результат ее применения? Аналогичной является ситуация, когда человеку, не знающему анатомии человека, предложили бы провести хирургическую операцию и по ее окончании дать прогноз состояния здоровья пациента.

Как же обстоит дело с описанием использования статистических методов в отечественной биологии и медицине? В статье [4] приводятся результаты анализа 1538 отечественных оригинальных статей и 259 диссертационных работ по биологии и медицине, которые были опубликованы с 1990 по 1997 г. Почти в каждой четвертой из работ вообще отсутствовало упоминание о статистических методах и критериях. Тем не менее большинство таких работ содержат в тексте и таблицах упоминание о том, что $p < 0,05$ или $p < 0,01$. Среди оставшихся работ названия компьютерных программ, с помощью которых проводился анализ, указаны только в 3% случаев. В большинстве работ, в которых используется статистическая обработка данных, этим упоминанием, как правило, и ограничиваются. В 45% работ такое упоминание включает использование клише типа "результаты обрабатывались статистически", "обработку данных проводили статистическими методами", "результаты исследований подвергли обработке общепринятыми методами вариационной статистики" и т. д. Если провести аналогию на более понятном клиническом языке, эти формулировки напоминают фразу "больных лечили стандартными (общепринятыми) методами" без упоминания самого стандарта. Еще в 25% проанализированных работ описание применявшихся статистических методов безграмотно или противоречиво ("вероятность случайности различий соответствует достоверности", "различия считались достоверным при $p < 0,05$, т. е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95%"). В 85% работ при описании выборок авторы использовали выражение " $M \pm m$ ", при этом в большинстве случаев без объяснения того, что обозначают эти буквы: если M — это скорее всего среднее арифметическое, то что такое m (среднеквадратичное отклонение, стандартная ошибка среднего и т. д.) — неясно. После уточнения у автора в большинстве случаев оказывается, что это "что-то $\pm$ что-то" является "среднее арифметическое $\pm$ его стандартная ошибка". Пришедшее в биологическую статистику из физики широкое использование стандартной ошибки среднего в большинстве случаев не оправдано, поскольку не позволяет читателю сделать вывод о реальном разбросе в выборке, т. е. о ее однородности.

Результаты изучения частоты использования различных статистических критериев оказались еще более мрачными: в 15% случаев статистический анализ не проводили, а в 53% случаев использованный статистический критерий не указан. В тех случаях, когда было сделано и то и другое, в 59% работ был использован критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводили в 9% работ, критерий "Хи-квадрат" использован в 9% работ, 4% пришлось на дисперсионный (ANOVA) и 4% — на регрессионный анализ. Другие методы использовали лишь в 9% случаев.

С применением *t*-критерия Стьюдента складывается вполне обычная ситуация, т. е. та, которая описывается в большинстве современных руководств по медицинской статистике в разделе "Типичные ошибки". Большое количество примеров некорректного применения критерия Стьюдента приведено и в специальном разделе "Кунсткамера" электронного журнала "Биометрика" (<http://www.biometrika.tomsk.ru/kk/ndex0.htm>). В недавно переведенной на русский язык и вышедшей в издательстве "Практика" книге С. Гланца "Медико-биологическая статистика" [1] автор прямо в предисловии пишет: "... Результаты многих биологических и медицинских работ основаны на неправильном использовании статистических методов и способны только ввести в заблуждение. Большинство ошибок связано с неправомерным использованием критерия Стьюдента".

Как уже указывалось, в 7% проанализированных работ использовался корреляционный анализ. В ситуации, когда статистический анализ начинается после того, как работа уже выполнена, исследователю бывает трудно удержаться от того, чтобы не попытаться "прокоррелировать" все и вся — "а вдруг обнаружится какая-то взаимосвязь?" Такая постановка вопроса при всей ее заманчивости аналогична описанной выше, когда автор, проводя многочисленные попарные сравнения, пытается ответить на вопрос: "А нет ли между какими-нибудь группами хоть какого-нибудь различия или связи?" При критическом уровне статистической значимости $p = 0,05$ весьма вероятно, что для одного из нескольких десятков сравнений достигнутый уровень значимости окажется менее 5%. Наличие корреляции еще не означает, что между этими явлениями присутствует причинно-следственная связь, и, более того, отсутствие корреляции не означает, что эта связь отсутствует.

В каждом втором случае использования корреляционного анализа авторы не указывают, какой именно коэффициент корреляции был ими использован — Пирсона, Спирмена или какой-либо другой [4]. Кроме того, достаточно типичным является использование авторами статей оборотов типа "выявлена достоверная корреляция" без приведения конкретных результатов корреляционного анализа, т. е. термин "корреляция" очень часто используется не как определенное статистическое понятие, а как характеристика взаимосвязи явлений. Довольно бессмысленно и само использование словосочетания "достоверная корреляция" в силу противоречивости его элементов. Термин "корреляция" предполагает наличие статистической связи, тогда как "достоверной" может быть только функциональная связь, но никак не статистическая. Именно поэтому в статистике используется более корректное выражение "статистически значимая связь" (в том числе и связь корреляционная).

Хотелось бы немного остановиться еще на одной проблеме, которая охватывает не только статистическую обработку данных, но и планирование эксперимента. Как показывает практика, большинство исследователей уверены, что наиболее достоверные данные удастся получить максимальным увеличением объема выборки, а все неудачи и "недостоверные" различия между выборками склонны списывать на недостаточный объем выборки. Лишь в единичных работах приводится расчет необходимого объема выборки, при котором с определенным уровнем значимости (например, 0,05 или 0,01) можно будет отвергнуть гипотезу (нулевую гипотезу) об отсутствии различий определенной величины между выборками. Объем выборки может быть рассчитан, исходя из выбранного уровня значимости (например, 0,05), клинически значимой разницы между исследуемыми признаками и их стандартного отклонения, которые можно оценить в ходе пилотного исследования или при анализе данных литературы. Например, если клинически значимым считать уменьшение объема щитовидной железы на фоне лечения зоба на 5 мл при том, что стандартное отклонение объема щитовидной железы составляет, к примеру, около 3 мл, при желаемом уровне значимости в 0,001 в каждую из двух сравниваемых групп должно войти 15–20 человек. Если, например, в таком исследовании в каждую из групп включить тысячу человек, то вероятность обнаружить статистически значимые различия между группами значительно увеличивается. Однако при этом многократно увеличивается вероятность обнаружить клинически незначимые различия. Другими словами, при столь больших выборках разница между двумя группами может оказаться статистически значимой при том, что объем щитовидной железы на фоне лечения изменится на десятки доли миллилитра, т. е. указанная динамика не будет иметь ни малейшего клинического значения и скорее всего будет определяться погрешностью метода, т. е. в данном примере погрешностью ультразвуковой волнометрии щитовидной железы.

Возвращаясь к началу этого раздела статьи, заметим, что если целью работы является статистическое подтверждение сделанных заранее выводов, то использование приема максимального возможного увеличения объема выборки может привести к тому, что искомые статистические различия будут найдены. Если же исследователь ставит перед собой вопрос о клинически значимых различиях или динамике, а не о различии или динамике вообще, при этом он как истинный ученый способен абсолютно одинаково отнестись как к подтверждению, так и к отвержению сформулированной им заранее гипотезы, то ему следует рассчитать объем выборки и привести эти расчеты в своей статье.

Мы указали лишь на наиболее распространенные проблемы статистической обработки данных медико-биологических исследований. В заключение этого раздела хотелось бы привести еще одну цитату из книги С. Гланца "Медико-биологическая статистика" [1]. С. Гланц работает внештатным редактором "Journal of the American College of Cardiology", и его работа состоит в выявлении статистических ошибок в направляемых в этот журнал статьях. В настоящее время в большинстве зарубежных журналов с высоким рейтингом статьи проходят рецензирование специалистом по статистике, чего нельзя сказать об отечественных биомедицинских журналах и диссертациях. Так вот, С. Гланц ставит в заслугу своей многолетней работе по пропаганде доказательной медицины то, что "доля статей, содержащих ошибки, как и раньше, составляет около половины, но теперь уже половина предлагаемых к публикации, а не опубликованных работ".

Влияние концепции доказательной медицины на медицинскую практику, науку, образование за рубежом и в России

За рубежом концепция доказательной медицины получила распространение не только среди исследователей в области клинической медицины, но и среди практических врачей. По опросу 1996 г. врачи общей практики в Великобритании до 80% клинических решений принимают в соответствии с принципами доказательной медицины. Профессиональными врачебными ассоциациями и группами экспертов разрабатываются научно обоснованные клинические рекомендации по определенным проблемам. Фармацевтические компании используют результаты систематических обзоров в качестве аргументов для включения своих препаратов в национальный формуляр.

Достижения доказательной медицины ощутимо влияют на политику в области научных исследований и образования. Многие ведущие медицинские университеты ввели курс клинической эпидемиологии (науки, являющейся основой концепции доказательной медицины) в обязательную программу в качестве одной из фундаментальных дисциплин. Крупнейшие международные медицинские научные журналы ужесточают требования к публикациям. Ряд изданий, основанных на концепции доказательной медицины ("ACP Journal Club", "Evidence-Based Medicine"), публикуют структурированные рефераты лучших, отобранных по специальным критериям статей из наиболее цитруемых медицинских журналов.

В России пионером пропаганды идей доказательной медицины стал издававшийся с 1996 г. "Международный журнал медицинской практики". Было организовано Российское отделение Кокрановского сотрудничества (<http://www.cochrane.ru/>), содействующее российским ученым в получении информации по проблемам доказательной медицины и в участии в подготовке систематических обзоров.

Несмотря на это, ситуация с внедрением концепции доказательной медицины в науку и практику российской медицины меняется очень медленно. Требования редакций российских медицинских журналов не соответствуют международным. Публикуется значительное количество малодоказательных статей, что связано с неудовлетворительной организацией научных исследований. Очевидно, что в сложившейся обстановке невозможно сразу поднять планку требований до необходимого уровня. Если это сделать быстро и радикально, журналам будет практически нечего публиковать, кроме обзоров и лекций. В этом плане журналы должны выработать последовательную политику.

В России по-прежнему практически не организуются рандомизированные клинические исследования (исключения составляют работы, запланированные зарубежными исследователями, с включением российских учреждений в мультицентровые международные исследования). Все это резко снижает ценность получаемых результатов. Тенденция к широкому распространению в последние годы в России методов лечения и диагностики с научно не доказанной эффективностью, а в худшем

случае — и вредных для здоровья пациентов свидетельствует о низком иммунитете российских врачей к рекламируемым сомнительным методам диагностики и лечения.

Выводы

Приведенные выше данные свидетельствуют о *глубоком кризисе методологии отечественной биомедицинской науки*. При этом здесь мы имеем в виду не плачевное состояние здравоохранения и низкий уровень медицинской помощи населению, а серьезную *методологическую отсталость* выполняющихся в нашей стране исследований, которые в подавляющем большинстве случаев не соответствуют международным стандартам. S. Tilghast, американский врач-эксперт, участвовавший в подготовке программы реформирования здравоохранения в России, заметил, что *"развитие российской медицины будет зависеть от западных знаний и технологий до тех пор, пока современные методы критической оценки информации не изменят культуру медицинских исследований, образования и научных публикаций"*.

Продолжая эту мысль, следует подчеркнуть, что, на наш взгляд, вопреки бытующим представлениям, для отечественной медицинской науки значительно большей проблемой является *не дефицит финансирования, а тот методологический кризис, о котором шла речь в этой статье*. В масштабах страны колоссальные средства тратятся на организацию заведомо некорректно организованных исследований, на финансирование проектов, подразумевающих использование лечебных воздействий с сомнительной или недоказанной эффективностью. Наряду с этим даже простое исследование, проведенное на относительно небольшой группе пациентов, но построенное на принципах доказательной медицины, окажется немногим дороже.

Именно этим, на наш взгляд, и определяется отношение к использованию стандартов диагностики и лечения в широкой клинической практике. Стандарты диагностики и лечения, которые существуют в большинстве высокоразвитых стран, базируются исключительно на исследованиях, проведенных на принципах доказательной медицины. Отсутствие же представлений об этих принципах приводит к непониманию необходимости использования стандартов диагностики и лечения, на основании которых в свою очередь должно базироваться планирование здравоохранения на государственном уровне. Это наиболее яркий пример того, как кризис в науке обуславливает экономический кризис целой отрасли.

Глубокий кризис охватывает большинство описанных звеньев системы здравоохранения и медицинской науки, начиная от обучения в медицинских вузах, заканчивая сертификацией врачей и планированием здравоохранения. Первоочередными мерами по выходу из сложившегося кризиса, как нам кажется, могли бы быть следующие.

1. Введение независимого рецензирования и экспертизы (в том числе статистического) научной обоснованности выводов биомедицинских статей и диссертационных работ путем введения специальных экспертов в состав редакций журналов, диссертационных советов и экспертных советов ВАК РФ.

2. Создание специализированных журналов по биометрике и медицинской статистике, а также редакционных разделов в основных журналах, где будут печататься аналогичные, но более специализированные материалы.

3. Преподавание основ доказательной медицины и статистики во всех медицинских и биологических вузах и включение экзаменов по этим предметам в обязательный кандидатский минимум.

4. Организация и расширение полномочий лабораторий биостатистики и информатики в биомедицинских НИИ и вузах.

5. Активная пропаганда принципов доказательной медицины на всех этапах медицинского образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.
2. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л., 1973.
3. Кольман Э. // Докл. АН СССР. — 1940. — Т. 28, вып. 1. — С. 836—840.
4. Леонов В. П. // Междунард. журн. мед. практики. — 1998. — № 4. — С. 7—12.
5. Леонов В. П. // Там же. — 1999. — № 4. — С. 7—19.
6. Лысенко Т. Д. // Докл. АН СССР. — 1940. — Т. 28, вып. 1. — С. 834—835.
7. Пирогов Н. И. Начала общей военно-полевой хирургии. — М.-Л., 1941. — Ч. 1. — С. 1—2.
8. Платонов А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии. — М., 2000.
9. Реброва О. Ю. // Междунард. журн. мед. практики. — 2000. — № 8. — С. 5—8.
10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
11. Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 376—380.
12. Isaacs D., Fitzgerald D. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 361—365.
13. Mahomed K., Gülmezoglu A. M. // The Cochrane Library. — Oxford, 2000. — Issue 4.

Поступила 29.10.2000

От редколлегии



Редколлегия и читатели журнала "Проблемы эндокринологии" поздравляют директора Эндокринологического научного центра РАМН, директора Диабетологического центра Минздрава РФ, главного эндокринолога Минздрава РФ Ивана Ивановича Дедова с избранием его действительным членом Российской академии наук.

И. И. Дедов — ведущий ученый в области фундаментальной и прикладной эндокринологии. С его именем неразрывно связана разработка вопросов нейрогормональной регуляции эндокринных функций. И. И. Дедовым изучены закономерности становления нейроэндокринной системы в онтогенезе животных и человека, идентифицированы гипоталамические центры, регулирующие секрецию тропных гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез. Установлено, что радиопоражаемость и выживаемость живых объектов на уровне систем, органов, клеточных и субклеточных структур

тур зависят от функционального состояния нейроэндокринной системы.

В области сахарного диабета И. И. Дедовым впервые проведено генотипирование различных этнических групп больных сахарным диабетом, уникальные результаты которого вошли в Международную программу "Главный комплекс гистосовместимости человека и сахарный диабет". Будучи главным эндокринологом Минздрава РФ, И. И. Дедов большое внимание уделяет развитию эндокринологической и диабетологической служб страны. По его инициативе и при непосредственном участии были разработаны и приняты Правительством РФ Федеральная целевая программа "Сахарный диабет" и Национальная программа "Борьба с йоддефицитными заболеваниями щитовидной железы", координатором которых он является. В рамках этих программ организованы Диабетологический центр и Центр по йоддефицитным заболеваниям Минздрава России, региональные диабетологические центры и центры территориальных регистров сахарного диабета практически во всех регионах России.

И. И. Дедов — автор более 300 научных работ, в том числе 24 монографий, учебников, руководств. И. И. Дедовым создана научная школа: им подготовлено 19 докторов и 39 кандидатов наук. Более 20 лет возглавляя кафедру эндокринологии, И. И. Дедов преподает этот предмет студентам Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова.

В 1994 г. научные работы И. И. Дедова отмечены высшей наградой РАМН — Золотой медалью им. Н. И. Пирогова. В 1994 и 2001 гг. за научную, лечебную, педагогическую работу И. И. Дедов награжден орденами Дружбы народов и "За заслуги перед Отечеством" IV степени. И. И. Дедов является президентом Российской ассоциации эндокринологов, членом Международной и Европейской федераций диабетологов.

Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии"

НОВЫЕ ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ"

Разработка редакцией журнала "Проблемы эндокринологии" новых требований к оформлению рукописей обусловлена стремлением следовать общемировым тенденциям развития доказательной медицины. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

В журнале "Проблемы эндокринологии" публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, этиология, патогенез, профилактика, лечение, эпидемиология эндокринных заболеваний, гормонотерапия, первичная патология эндокринной системы).

Редакция не рассматривает работы, результаты которых уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие издания, как отечественные, так и зарубежные.

При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть напечатана через двойной интервал на бумаге формата A4 (210 × 297 мм). Размеры полей: верхнее — 25 мм, нижнее — 25 мм, левое — 35 мм, правое 25 мм. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman Cyr размером 14 пунктов, черного цвета, выравнивание по ширине. Первая строка абзаца — отступ на 15 мм.

2. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, полное название лаборатории (отдела) и учреждения, из которого выходит статья, звание и ученая степень руководителя лаборатории (отдела) и учреждения. **В том случае, если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией.**

3. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи в обязательном порядке подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего) или адреса электронной почты.

4. Объем оригинальной работы не должен превышать 9 с. машинописного текста, заметок из практики — 3 с., лекций — 8—10 с., обзора литературы — 18—20 с., рецензий, хроники — 3 с. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

5. Объем графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения "верх", "низ". **Если рисунки ранее уже публиковались, укажите оригинальный источник и представьте письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.**

Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях

Черно-белые штриховые рисунки. Формат файла — TIFF (*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.); режим — bitmap (битовая карта); разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм); серые заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку или на черную заливку; рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от "пыли" и "царапин"; ширина рисунка не более 180 мм, желательно не исполь-

зовать ширину от 87 до 150 мм; высота рисунка не более 200 мм (с учетом запаса на подрисовочную подпись); размер шрифта подписей на рисунке не менее 7 pt (7 пунктов); возможно использование сжатия LYW или другого; носители — floppy 3,5" (1,44 MB), Zip 100 MB, DD-ROM, CD-R, CD-RW. Программы Word и Excel просьба не использовать.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами. Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение *.tif); программа, в которой выполнена публикация — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 или 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пиксели на 1 см; рисунок должен быть связан с публикацией; возможно использование сжатия LZW; не использовать цвета PANTONE; носители — Zip 100 MB; компакт диск CD-ROM.

6. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям следует указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

План построения статей следующий: "Введение", "Материалы и методы", "Результаты", "Обсуждение" (допускается объединение двух последних разделов в один — "Результаты и их обсуждение"), "Выводы" по пунктам, Список литературы, Резюме.

В разделе "Материалы и методы" должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн). В частности, указывается вариант исследования: одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование случай—контроль). Должны быть описаны критерии включения в исследование и исключения из него (а не простое указание диагноза). Обязательно упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскирования ("ослепления") при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях. В этом разделе необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики и производителя, а также названия коммерческих наборов для гормонального и биохимического исследования с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования на них необходимо привести соответствующие литературные ссылки.

Необходимо указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г. В экспериментальных работах необходимо указать вид и количество использованных животных, а также применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава СССР.

8. Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела "Материалы и методы". Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости "р" (например, "критический уровень значимости при проверке

статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05"). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости "р" для используемого статистического критерия (а не просто " $p < 0,05$ " или " $p > 0,05$ "). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий $\chi^2 = 12,3$ (число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$)).

Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, М — выборочное среднее, m (SEM) — ошибка среднего, STD — выборочное стандартное отклонение, р — достигнутый уровень значимости. При использовании выражений типа $M \pm m$ необходимо указать значение каждого из символов, а также объема выборки (n).

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего — еще на один знак точнее.

Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

9. Резюме объемом не более 150 слов должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Текст представляется на двух языках: русском и английском. В резюме должны быть изложены цель исследования, основные процедуры (отбор объектов исследования или экспериментальных животных; метод формирования групп), основные результаты и выводы. Под резюме после обозначения "ключевые слова" помещают от 3 до 10 ключевых слов.

10. Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте. **Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций. Каждая таблица набирается на отдельной странице и печатается через 1,5 интервала.**

11. Цитаты, приводимые в статье, выверяются и на полях заверяются автором. В сноске указывается источник (название, издание, год, том, выпуск, страница).

12. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

13. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

14. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. **Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи, в водах и резюме.** Полный термин, вместо которого вво-

дится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Названия ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращения.

15. При составлении списка литературы необходимо руководствоваться следующими требованиями. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7—8 лет и только в отдельных случаях — более ранние публикации. В лекциях библиографические ссылки не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу, расположенная в алфавитном порядке без номеров.

16. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы "от" и "до"; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы "от" и "до"; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

17. При публикации переработанных статей указывается дата поступления переработанного экземпляра в редакцию.

18. Редакция оставляет за собой право редактирования статей, а также изменения стиля оформления, не оказывающего влияния на содержание. Кроме того, редакция может потребовать от автора предоставления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты.

Статьи следует направлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8, издательство "Медицина", редакция журнала "Проблемы эндокринологии". Тел. (095) 924-12-41.

Редакция журнала "Проблемы эндокринологии"