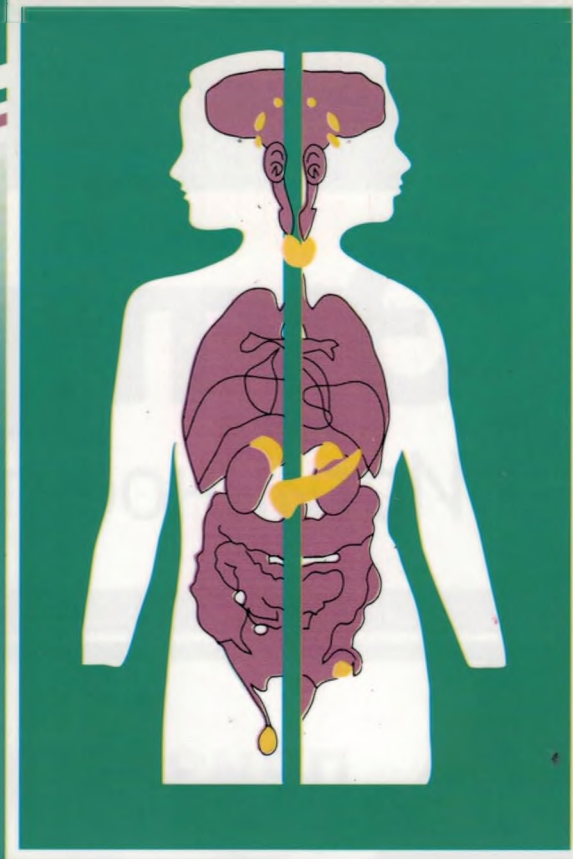




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1. 2004

Том 50

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петровверигский 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. Четчина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. Д. Абрамова

Сдано в набор 07.10.2003.
Подписано в печать 21.11.2003.
Формат 60 × 88¹/₈.
Печать офсетная.
Печ. л. 7,00 + 0,50 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 8,97.
Заказ 42.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петровверигский 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. 50. 2004. № 1. 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2004

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 50

январь—февраль

1 • 2004

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)
ХОЛОВОДА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Бондаренко О. Н., Галстян Г. Р., Кузнецова Т. В., Кобылянский А. Г., Анциферов М. Б. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп 3
- Бурса Т. Р., Строков И. А., Новосадова М. В., Дрепа О. И., Аметов А. С. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании 9
- Ильин А. П., Богоявленский В. Ф., Смурякова Е. Е. Особенности течения хронической почечной недостаточности у больных сахарным диабетом, находившихся на гемодиализе 13
- Кононенко И. В., Прокофьев С. А., Смирнова О. М. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых 18
- Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Влияние ксеникала на показатели качества жизни у больных с метаболическим синдромом 22
- Гончаров Н. П., Кация Г. В., Нижник А. Н., Добрacheва А. Д., Тодуа Т. Н., Бритвин А. А., Вербовая Н. И. Репродуктивная функция у подростков и мужчин, проживающих в загрязненном диоксинами районе Самарской области 26
- Дедов И. И., Безлепкина О. Б., Коледова Е. Б., Нагаева Е. В., Оганов В. С., Мурашко Л. В., Бакулин А. В. Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью 30
- Зыкова Т. А., Мельниченко Г. А., Стрелкова А. В., Савенко Б. А., Симонова Е. В., Дедов И. И. Применение метформина при синдроме поликистозных яичников 34
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Мешкова И. Е., Порошина Т. Е., Новик В. И., Красильникова Л. А., Коваленко И. Г. Опыт применения бигуанида сиюфора при поликистозе яичников 41

В помощь практическому врачу

- Суркова Е. В. Значение некоторых психологических факторов в контроле и лечении сахарного диабета 44

Суждения, мнения, гипотезы

- Чичинадзе К. Механизмы регуляции полового поведения 47

Экспериментальная эндокринология

- Савинова Н. В., Бутолин Е. Г. Влияние хронического стресса на показатели обмена коллагена в костной ткани крыс с аллоксановым диабетом 49

Обзор

- Фадеев В. В., Абрамова Н. А. Генетические факторы в патогенезе йоддефицитного зоба 51

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Bondarenko O. N., Galstyan G. R., Kuznetsova T. V., Kobylansky A. G., Antsiferov M. B. L-arginine metabolism in patients with diabetes mellitus concurrent with diabetic polyneuropathy and ulcerative foot defects 3
- Bursa T. R., Strokov I. A., Novosadova M. V., Drepa O. I., Ametov A. S. Diagnostic criteria for diabetic polyneuropathy during a populational survey 9
- Ilyin A. P., Bogoyavlensky V. F., Smuryakova Ye. Ye. Specific features of the course of chronic renal failure in diabetic patients on hemodialysis 13
- Kononenko I. V., Prokofyev S. A., Smirnova O. M. β -cell function, immunological, clinical, and biochemical characteristics in patients with latent autoimmune diabetes in adults 18
- Ametov A. S., Demidova T. Yu., Tselikovskaya A. L. Effect of xenical on life quality parameters in patients with metabolic syndrome 22
- Goncharov N. P., Katsiya G. V., Nizhnik A. N., Dobracheva A. D., Todua T. N., Britvin A. A., Verbovaya N. I. Reproductive function in adolescents and males living in a dioxin-polluted area in the Samara Region 26
- Dedov I. I., Bezlepkin O. B., Koledova Ye. B., Nagayeva Ye. V., Oganov V. S., Murashk L. V., Bakulin A. V. The first Russian experience with human growth hormone in adult patients with somatotrophic insufficiency 30
- Zykova T. A., Melnichenko G. A., Strelkova A. V., Savenko B. A., Simonova Ye. V., Dedov I. I. V. Use of metformin in polycystic ovary syndrome 34
- Bershtein L. M., Tsyrlina Ye. V., Meshkova I. Ye., Poroshina T. Ye., Novik V. I., Krasilnikova L. A., Kovalenko I. G. Experience with the biguanide siofor in ovarian polycystosis 41

Guidelines for the Practitioner

- Surkova Ye. V. Significance of some psychological factors in the control and treatment of diabetes mellitus 44

Judgements, Opinions, Hypotheses

- Chichinadze K. Mechanisms of sexual behavior regulation 47

Experimental Endocrinology

- Savinova N. V., Butolin Ye. G. Impact of chronic stress on the parameters of collagen metabolism in the bone of rats with alloxan diabetes 49

Review

- Fadeyev V. V., Abramova N. A. Genetic factors in the pathogenesis of iodine-deficiency goiter 51

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-02:617.586-002.44]-008.9-074

О. Н. Бондаренко¹, Г. Р. Галстян¹, Т. В. Кузнецова², А. Г. Кобылянский², М. Б. Анциферов³**МЕТАБОЛИЗМ L-АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ И ЯЗВЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ СТОП**Эндокринологический научный центр РАМН¹, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России², Диабетологический центр Департамента здравоохранения Москвы³

Цель работы заключалась в изучении влияния метаболизма аминокислоты L-аргинина на развитие и заживление язвенных дефектов стоп у больных сахарным диабетом (СД) с нейропатической формой синдрома диабетической стопы.

Обследовано 70 пациентов: больные СД с клиническими признаками диабетической полинейропатии (25 человек); больные СД с нейропатическими язвенными дефектами стоп (25 человек); контрольная группа — 20 здоровых лиц. Определение уровня нитритов и нитратов плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Пациентам контрольной группы и больным СД без язвенных дефектов стоп с целью изучения активности ферментов, регулирующих превращение L-аргинина, выполнена биопсия кожи с тыльной поверхности стопы, больным с трофическими язвами — участка кожи с края язвенного дефекта и грануляционной ткани соответственно. Активность NO-синтазы (индуцибельной и эндотелиальной) расценивали как способность тканевых ферментов превращать 3H-L-аргинин в 3H-L-цитруллин. Активность аргиназы в биоптатах определяли по ее способности превращать L-аргинин в мочевины. Концентрацию трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1) определяли с помощью набора BIOTRAK фирмы "Amersham" (Великобритания) после предварительной специальной обработки образцов.

У больных СД с нейропатическими язвенными дефектами стоп уровень NO₂ плазмы был более чем в 2 раза выше, чем в группе сравнения, и почти в 4 раза превышал значения данного показателя у больных СД без язвенных поражений (79,68 (55,41; 95,08), 39,03 (28,04; 41,32) и 20,98 (13,46; 29,79) мкмоль/л соответственно; $p < 0,05$). В биоптатах выявлена выраженная экспрессия iNO-синтазы у больных с трофическими язвами относительно контрольной группы и больных без язвенных дефектов (5,92 (4,63; 7,97), 3,36 (2,71; 3,9) и 1,59 (1,05; 2,74) В/Т/мг белка соответственно; $p < 0,05$). Отмечено снижение активности eNO-синтазы в биопсийном материале у больных СД с периферической нейропатией по сравнению со здоровыми обследуемыми и больными с язвенными дефектами стоп (1,22 (1,04; 2,14), 3,41 (2,36; 4,07) и 3,17 (2,9; 4,34) В/Т/мг белка соответственно; $p < 0,05$). Содержание аргиназы в биоптатах кожи и грануляционной ткани, взятых с края язвенных дефектов, было значительно выше, чем в контрольной группе, а у больных без язв достоверно не отличалось от такового у здоровых (1,96 (1,63; 2,65), 0,28 (0,14; 0,37) и 0,52 (0,35; 0,59) мкг/мг белка соответственно; $p < 0,05$). Выявлена достаточно низкая концентрация ТФР- β_1 в тканях больных СД с трофическими язвами по сравнению с контрольной группой (0,88 (0,58; 1,33) нг/мг белка против 2,48 (2,21; 3,17) нг/мг белка; $p < 0,01$).

Таким образом, метаболизм аминокислоты L-аргинина и его регуляция, в частности ТФР- β_1 , играет важную роль в процессе заживления ран.

Ключевые слова: оксид азота, синтаза оксида азота, трансформирующий фактор роста β_1 , синдром диабетической стопы.

The purpose of the study was to investigate the effect of L-arginine metabolism on the development and healing of ulcerative foot defects in patients with diabetes mellitus (DM) concurrent with polyneuropathy of the diabetic foot syndrome.

Seventy patients were examined. These included 25 patients with DM and clinical signs of diabetic polyneuropathy (Group 1), 25 patients with DM and neuropathic ulcerative foot defects (Group 2), and 20 healthy individuals (a control group). High performance liquid chromatography was used to determine plasma nitrites and nitrates. To study the activity of enzymes controlling L-arginine conversion, biopsy was performed from the skin of the dorsum of the foot in control individuals and Group 1 patients and from a portion of the skin from the edges of ulcerative defect and from granulation tissue in Group 2 patients. The activity (inducible and endothelial) of NO synthases was regarded as the capacity of tissue enzymes to convert 3H-L-arginine into 3H-L-citrullin. The activity of arginase in the biopsy specimens was determined by its ability to convert L-arginine into urea. The concentration of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) was measured by using a BIOTRAK kit (Amersham, UK) after special pretreatment of the specimens. In Group 2 patients, the plasma level of NO was more than twice higher than that in the control group and almost 4 times than that in Group 1 [79.68 (55.41; 95.08), 39.03 (28.04; 41.32), and 20.98 (13.46; 29.79) $\mu\text{mol/l}$, respectively; $p < 0.05$]. There was a marked expression of iNO-synthase in the biopsy specimens from patients with trophic ulcers as compared with the controls and in patients without ulcerative defects of foot defects [1.22 (1.04; 2.14), 3.41 (2.36; 4.07), and 3.17 (2.9; 4.34) V/T/mg protein, respectively; $p < 0.05$]. The content of arginase in the skin and granulation tissue biopsy specimens taken from the edge of ulcerative defects was much higher than that in the control group and its level in patients without ulcers did not differ from that in healthy individuals [1.96 (1.63; 2.65), 0.28 (0.14; 0.37), and 0.52 (0.35; 0.59) $\mu\text{g/mg}$ of protein, respectively; $p < 0.05$]. A rather low concentration of TGF- β_1 was found in the tissues of DM patients with trophic ulcers than in the control group [0.88 (0.58; 1.33) ng/mg of protein versus 2.48 (2.21; 3.17) ng/mg of protein, $p < 0.01$].

Thus, metabolism of the amino acid L-arginine and its regulation, TGF- β_1 , in particular, play an important role during wound healing.

Key words: nitric oxide, nitric oxide synthase, transforming growth factor- β_1 , diabetic foot syndrome.

Синдром диабетической стопы (СДС) является тяжелым осложнением сахарного диабета (СД) и представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как приводит к образованию длительно незаживающих и рецидивирующих язв на стопе и высокой частоте ампутаций нижних конечностей. Вопросы, связанные с изучением патофизиологических механизмов, влияющих на процесс

заживления ран, играют важную роль в процессе заживления ран.

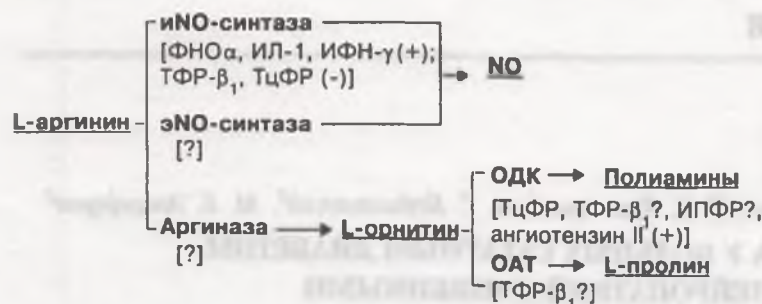


Рис. 1. Схематическое изображение метаболизма L-аргинина. Влияние цитокинов на активность ферментов.

иNO-синтаза — индуцибельная синтаза NO; эNO-синтаза — эндотелиальная синтаза NO; ОДК — орнитиндекарбоксилаза; ОАТ — орнитинаминотрансфераза; ФНО α — фактор некроза опухоли α ; ИЛ-1 — интерлейкин-1; ИФН- γ — интерферон γ ; ТФР- β_1 — трансформирующий фактор роста β_1 ; ТцФР — тромбоцитарный фактор роста; ИПФР — инсулиноподобный фактор роста.

формирования и скорость репаративных процессов в области раневого дефекта, являются наименее изученными. К настоящему времени определена важная роль метаболизма L-аргинина в процессе нормального заживления повреждений кожи у лиц без нарушения углеводного обмена. Установлено влияние различных цитокинов, регулирующих

превращение аргинина, на фазы раневого процесса. Выяснена роль оксида азота (NO), синтезируемого в результате распада L-аргинина, в развитии диабетической нейропатии. Вместе с этим остается неясным значение метаболизма L-аргинина в формировании СДС.

Метаболизм L-аргинина является уникальным относительно других аминокислот, содержащихся в ране. Это единственная аминокислота, концентрация которой убывает с течением времени в отделяемом раны. Как известно, конверсия L-аргинина в организме происходит под влиянием двух основных ферментных систем, включающих синтазы NO (NO-синтазы) и аргиназу (рис. 1). J. Hibbs и соавт. [9] предположили, что пути превращения L-аргинина под действием

NO-синтазы и аргиназы имеют различные биологические эффекты. Синтезируемый из аргинина NO при участии NO-синтазы обладает бактерицидными, противоопухолевыми свойствами. Другой способ превращения L-аргинина предполагает взаимодействие аминокислоты с ферментом L-ар-

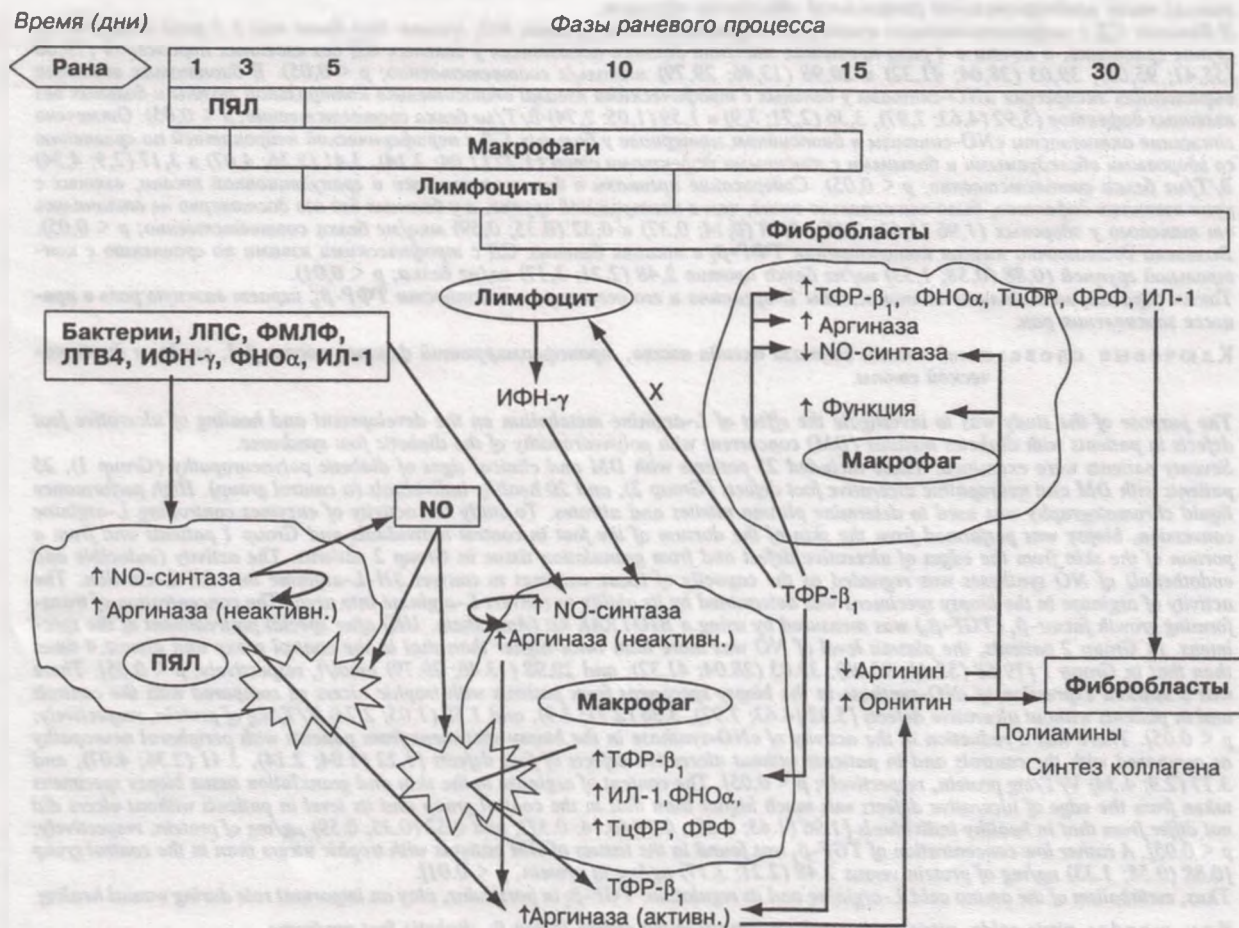


Рис. 2. Схема регуляции метаболизма L-аргинина в процессе заживления раны, реципрокная связь NO-синтазы и аргиназы.

Форменные элементы крови, представленные в фазу воспаления в ране, опосредуют превращение L-аргинина посредством NO-синтазы, обеспечивая цитотоксическое действие клеток воспаления (макрофагов, нейтрофилов). По мере очищения раны от микроорганизмов и некротических масс происходит лизис клеток воспаления и метаболизм L-аргинина осуществляется посредством фермента аргиназы фибробластами. Снижение внеклеточной концентрации L-аргинина и увеличение содержания орнитина в ране сопровождается активацией синтетической функции фибробластов и регенерацией поврежденных тканей. ТФР- β_1 выполняет важную координирующую роль в ходе заживления раны. ЛПС — липополисахариды; ЛТВ4 — лейкотриен В4; NO-синтаза — синтаза NO; ПЯЛ — полиморфноядерные лейкоциты; ФМЛФ — формил-метил-лейцин-фенил; ФРФ — фактор роста фибробластов.

гиназой и образование L-пролина, являющегося субстратом для синтеза коллагена в тканях, и полиаминов, таких как путресцин, спермидин и спермин, играющих важную роль в регуляции роста и дифференцировки клеток, синтеза ДНК и РНК, что необходимо для регенерации тканей [2, 10].

Физиологическая обусловленность различных путей метаболизма L-аргинина была изучена в экспериментальных моделях заживления раны [3, 4, 14, 22]. Активация NO-синтазы и аргиназы происходит на разных этапах заживления раны (рис. 2). Повышенное образование реактивных азотистых оснований, в том числе и NO, полиморфноядерными лейкоцитами может опосредовать некоторые характерные для начального периода воспаления реакции, такие как микробный стаз, вазодилатация и подавление агрегации тромбоцитов. Стимуляция провоспалительными цитокинами и бактериальными липополисахаридами макрофагов также приводит к активации иNO-синтазы и гиперпродукции NO, играющего бактерицидную роль в ране. В дальнейшем, при отсутствии активации иNO-синтазы (например, персистенция инфекции) происходит снижение выработки NO лейкоцитами и макрофагами. Механизмы ограничения синтеза NO в ране и переключения метаболизма L-аргинина точно не установлены. Полагают, что факторы, угнетающие активность иNO-синтазы, включают в себя истощение запасов L-аргинина в ране; ингибирующее влияние ТФР- β_1 , ИЛ-4, ИЛ-10, глюкокортикоидов и фактора деактивации опухолевых макрофагов на иNO-синтазу [17]; снижение влияния факторов, усиливающих индукцию NO-синтазы. Однако наибольшее значение в ограничении активности NO J. Shearer и соавт. [22] приписывают ТФР- β_1 . Кроме того, V. Boutard и соавт. [5] показали, что ТФР- β_1 является важным индуктором аргиназы в ране, а также снижает цитотоксичность макрофагов.

Цель данной работы заключалась в изучении влияния метаболизма аминокислоты L-аргинина на развитие и заживление язвенных дефектов стоп у больных СД с нейропатической формой СДС.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 70 пациентов (табл. 1): 27 больных СД типа 1, 23 — СД типа 2, из которых 8 получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 10 находились на комбинированном лечении инсулином и таблетированными препаратами, 32 человека получали инсулинотерапию; 20 лиц без нарушения углеводного обмена. Возраст обследуемых составлял от 27 лет до 61 года (52 (45,5; 58) года — Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль), среди них было 35 мужчин и 35 женщин. Длительность заболевания колебалась от 5 лет до 31 года (11,5 (8; 20) лет). Больные СД были разделены на 2 основные группы: больные СД с клиническими признаками диабетической полинейропатии ($n = 25$) и больные СД с нейропатическими язвенными дефектами стоп ($n = 25$). У 13 пациентов отмечено рецидивирование трофических язв, которые у 6 больных развивались на фоне диабетической остеоартропатии

Таблица 1

Основные клинические показатели обследуемых пациентов

Показатель	Больные СД без язвенных дефектов стоп ($n = 25$)	Больные СД с язвенными дефектами стоп ($n = 25$)	Контрольная группа ($n = 20$)
Пол (м/ж)	13/12	12/13	10/10
Возраст, годы	53 (47; 58)	52 (45; 57)	52,5 (44,5; 57,25)
Тип СД (1/2)	13/12	14/11	—
Длительность СД, годы	12 (8; 20)	11 (8; 20)	—
Лечение:			
инсулин	15	17	—
ПССП	5	3	—
инсулин + ПССП	5	5	—
Полинейропатия (есть/нет)	25/0	25/0	Нет
ЛПИ	> 0,9	> 0,9	> 0,9
Диабетическая остеоартропатия (есть/нет)	0/25	6/19	—
Рецидивирование язв (есть/нет)	—	13/12	—
Hb A _{1c} , %	8,2 $\pm$ 0,91	8,5 $\pm$ 0,67	—
ОХС, ммоль/л	5,8 (4,8; 6,9)	5,92 (4,8; 7,63)	—
ТГ, ммоль/л	3 (1,8; 4,8)	2,7 (2; 4,5)	—

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены как Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль), где Ме — медиана. $M \pm \sigma$, где μ — среднее по совокупности, σ — стандартное отклонение.

(стопы Шарко). Язвенные дефекты I степени тяжести (по классификации F. Wagner, 1979) наблюдались у 18 больных, II степени — у 7. Магистральный кровоток по данным ультразвуковой доплерографии (аппарат "Smartdop 30" фирма "Hideco") был сохранен у всех пациентов. Всем пациентам проводили оценку степени компенсации углеводного обмена (Hb A_{1c}), уровня общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) плазмы крови. Определение содержания Hb A_{1c} проводили иммуноферментным методом на анализаторе АМХ (фирма "Abbott", Швеция). Уровень липидов сыворотки крови определяли ферментативным методом с помощью наборов "Boehringer-Mannheim". Вибрационную чувствительность оценивали с помощью градуированного камертона "Riedel-Siefert" (фирма "Kircher + Wilhelm", Германия). Степень тяжести периферической нейропатии оценивали в соответствии со шкалой неврологических нарушений (Neuropathy Disability Score, NDS), разработанной R. Yang в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). Степень нарушения порога вибрационной чувствительности сопоставляли с наличием других форм сенсорной чувствительности (болевой, тактильной, температурной). Исследование коленных и ахилловых рефлексов проводили стандартным методом. Исследование всех видов чувствительности проводили в положении лежа на спине с закрытыми глазами.

Критериями исключения больных из исследования являлись ишемическая форма СДС

(ЛПИ < 0,9); тяжелые сочетанные заболевания других органов и систем; прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на репарацию тканей; отсутствие комплаентности.

Определение уровня нитритов и нитратов плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (прибор фирмы "Shimadzu", Япония). Из локтевой вены обследуемых брали по 10 мл крови в утренние часы (8–9 ч), что, по данным литературы, соответствует "базальному" уровню NO [24]. Полученную после центрифугирования плазму крови хранили в парах жидкого азота до момента проведения анализов. Перед исследованием образцы плазмы размораживали при комнатной температуре, разводили эквивалентным количеством элюирующего буфера и подвергали депротенинизации с помощью ультрафильтрации через фильтры Ultrafree-MC, 10000 NMWL Filter Units ("Sigma", США) центрифугированием при 5000 об/мин в течение 15 мин. Затем 20 мл пробы ультрафильтрата вносили на анионообменную колонку Multospher SAX-5 мкм и элюировали буфером 5 мМ K_2HPO_4 , 25 мМ KH_2PO_4 pH 3,5. Количественный анализ проводили сравнением с внешним стандартом (KNO_2 , KNO_3) при длине волны 214 нм.

Пациентам контрольной группы и больным СД без язвенных дефектов стоп выполняли биопсию кожи с тыльной поверхности стопы, больным с трофическими язвами — участка кожи с края язвенного дефекта и грануляционной ткани соответственно. Площадь среза составляла примерно 7–10 mm^2 . Образцы ткани помещали в пробирки и замораживали в растворе жидкого азота, где хранили до момента исследования.

Активность NO-синтаз (индуцибельной и эндотелиальной) расценивали как способность тканевых ферментов превращать 3H-L-аргинин в 3H-L-цитруллин. Активность аргиназы в биоптатах определяли по ее способности превращать L-аргинин в мочевины. Концентрацию ТФР- β_1 определяли с помощью набора BIOTRAK фирмы "Amersham" (Великобритания) после предварительной специальной обработки образцов.

При статистической обработке материала в вариационных рядах с нормальным или близким к нормальному распределению для выявления достоверности полученных различий вычисляли *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения совокупностей, не подчиняющихся нормальному распределению, были использованы непараметрические критерии: критерий Манна—Уитни с поправкой Йейтса для сравнения двух выборок, критерий Крускала—Уоллиса и критерий Данна для сравнения нескольких групп. В случае сравнения качественных признаков использовали метод χ^2 .

Для вычисления наличия и силы связи между факторами вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*rs*). При всех методах обобщения различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

При изучении продукции NO у больных СД с диабетической нейропатией без язвенных поражений получено снижение уровня NO_x ($NO_2 + NO$) плазмы по сравнению с лицами контрольной группы (рис. 3).

Достоверных различий синтеза NO в зависимости от типа СД и показателей углеводного обмена в данной когорте обследуемых не найдено. Выявлена зависимость изучаемого показателя от длительности диабета и степени выраженности диабетической полинейропатии. Так, у пациентов без язвенных дефектов выявлена обратная корреляционная связь между уровнем NO_x плазмы и длительностью СД ($rs = -0,721$; $p < 0,001$). У 12 больных со стажем СД более 16 лет значение NO_x плазмы было достоверно ниже, чем у больных с меньшей длительностью заболевания: 13,27 (12,67; 15,45) мкмоль/л против 29,79 (25,74; 31,53) мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$). Отмечена зависимость уровня NO_x плазмы от степени выраженности неврологических расстройств ($rs = -0,63$; $p < 0,001$). У 10 пациентов без трофических язв с выраженной и тяжелой нейропатией (сумма баллов > 7) содержание NO_x плазмы было значительно ниже, чем у больных с умеренной нейропатией: 12,96 (12,52; 14,03) мкмоль/л против 28,54 (22,91; 31,25) мкмоль/л ($p < 0,001$).

Кроме того, в группе больных без язвенных поражений стоп выявлена обратная зависимость между уровнем NO_x и показателями липидов крови (ОХС и ТГ): $rs = -0,559$ и $rs = -0,541$ соответственно ($p < 0,05$).

В группе больных СД с язвенными дефектами стоп корреляционная связь между указанными выше показателями отсутствовала.

У больных СД с язвенными дефектами стоп уровень NO_x плазмы был более чем в 2 раза выше, чем в группе сравнения, и почти в 4 раза превышал значения данного показателя у больных СД без язвенных поражений (см. рис. 3). Продукция NO у больных с диабетической остеоартропатией достоверно не отличалась от таковой у пациентов с рецидивирующими язвами без стопы Шарко ($p > 0,05$). Вы-

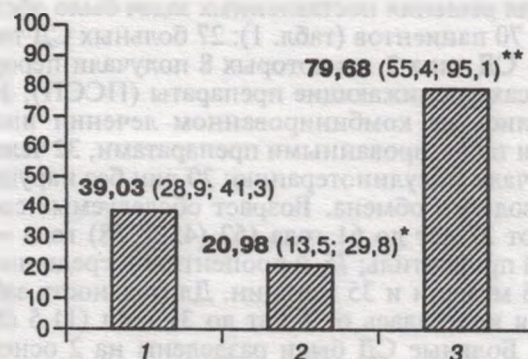


Рис. 3. Уровень нитритов и нитратов плазмы (NO_x ; в мкмоль/л) у обследуемых пациентов.

1 — контрольная группа; 2 — больные СД с диабетической нейропатией без язвенных дефектов стоп (ДНБ-); 3 — больные СД с нейропатическими язвенными дефектами стоп (ДНБ+). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно контрольной группы; значения ДНБ+ и ДНБ- достоверно различаются при $p < 0,01$ (критерий Крускала—Уоллиса и Данна).

Таблица 2

Результаты специальных методов исследования

Группа больных	NO _x , мкмоль/л	иNO-синтаза, В/Т/мг белка	эNO-синтаза, В/Т/мг белка	Аргиназа, мкг/мг белка	ТФР-β ₁ , нг/мг белка
Больные СД с нейропатическими язвенными дефектами стоп	79,68 (55,41; 95,08)	5,92 (4,63; 7,97)	3,17 (2,9; 4,34)	1,96 (1,63; 2,65)	0,88 (0,58; 1,33)
<i>p</i> ₁	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01
<i>p</i> ₂	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	н.д.
Больные СД с диабетической полинейропатией без язвенных дефектов стоп	20,98 (13,46; 29,79)	1,59 (1,05; 2,74)	1,22 (1,04; 2,14)	0,52 (0,35; 0,59)	1,99 (1,78; 2,82)
<i>p</i> ₁	< 0,05	< 0,01	< 0,01	н.д.	н.д.
Контрольная группа	39,03 (28,04; 41,32)	3,36 (2,71; 3,9)	3,41 (2,36; 4,07)	0,28 (0,14; 0,37)	2,48 (2,21; 3,17)

Примечание. *p*₁ — сравнение с контрольной группой; *p*₂ — сравнение между группами; н.д. — различия недостоверны.

явлена зависимость рецидивирования язвенных дефектов стоп от концентрации NO_x плазмы: более высокие значения метаболитов NO у пациентов с хроническим рецидивирующим течением язвенных дефектов в отличие от больных с нерезидивирующими язвами в анамнезе (95,08 (86,16; 98,75) мкмоль/л против 54,83 (47,9; 59,87) мкмоль/л; *p* < 0,001).

При изучении активности ферментов, регулирующих превращение L-аргинина, в биоптатах выявлена выраженная экспрессия иNO-синтазы у больных с трофическими язвами по сравнению с лицами контрольной группы и больными без язвенных дефектов (табл. 2). Отмечено снижение активности эNO-синтазы в биопсийном материале у больных СД с периферической нейропатией по сравнению со здоровыми обследуемыми и больными с язвенными дефектами стоп. Содержание аргиназы в биоптатах кожи и грануляционной ткани, взятых с края язвенных дефектов, было значительно выше, чем в контрольной группе, а у больных без язв достоверно не отличалось от такового у здоровых. Выявлена достаточно низкая концентрация ТФР-β₁ в тканях больных СД с трофическими язвами по сравнению с таковой у лиц контрольной группы. Содержание данного цитокина в группе больных без язв по сравнению со здоровыми достоверно не отличалось.

Полученные в ходе исследования данные указывают на сильную корреляцию между уровнем NO_x плазмы и активностью NO-синтаз как в группе больных СД с нейропатическими язвенными дефектами, так и в группе больных диабетом без яз-

венных поражений стоп (табл. 3). Так, снижение концентрации NO_x плазмы у больных без язв сопровождалось низкой активностью эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз.

У больных с трофическими язвами стоп выраженная гиперпродукция NO сопровождалась значительным повышением экспрессии iNOS в биоптатах, высокой активностью аргиназы, а также резко сниженным содержанием ТФР-β₁.

Обсуждение

Выявленное снижение базального уровня NO у пациентов без язвенных поражений стоп по сравнению со здоровыми лицами предполагает определенные патологические изменения, характерные для СД. Так, длительная гипергликемия может приводить к снижению синтеза и(или) повышению утилизации NO посредством нескольких механизмов. Один из них связан с активацией полиолового пути обмена глюкозы, в ходе которого происходит истощение содержания в эндотелиальных клетках глутатиона и NADPH. Последний является облигатным кофактором как эндотелиальной NO-синтазы, так и глутатиона (мощный тканевый антиоксидант). Инактивация NO происходит при участии реактивных кислородных радикалов, образующихся в большом количестве в результате окислительного стресса, наблюдаемого при СД [19, 27]. Отдельные исследования свидетельствуют о заметном снижении активности ферментов антиоксидантной защиты при диабете, что может приводить к повышенной чувствительности эндотелия к повре-

Таблица 3

Корреляционный анализ между уровнем нитрата плазмы и показателями активности ферментов иNO-синтазы, эNO-синтазы, аргиназы и ТФР-β₁ в биоптатах кожи у больных с язвенными дефектами стоп, больных СД и лиц контрольной группы

Группа больных	иNO-синтаза, В/Т/мг белка	эNO-синтаза, В/Т/мг белка	Аргиназа, мкг/мг белка	ТФР-β ₁ , нг/мг белка
Больные СД с нейропатическими язвенными дефектами стоп	0,818*	0,636*	0,782*	-0,876*
Больные СД с диабетической полинейропатией без язвенных дефектов стоп	0,791*	0,804*	0,073 (н.д.)	-0,169 (н.д.)
Контрольная группа	0,58**	0,684*	0,349 (н.д.)	0,143 (н.д.)

Примечание. Достоверность коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs) при: * — *p* < 0,001; ** — *p* < 0,01, н.д. — отсутствие статистической значимости коэффициента корреляции.

ждающему действию свободных радикалов и уменьшать выделение NO [16, 18, 25]. Увеличение активности диацилглицерина и протеинкиназы C, ингибируя эндотелиальную NO-синтазу, также препятствует синтезу NO [25]. Конечные продукты гликирования, снижая доступность или "гася" активность NO, являются дополнительным фактором снижения уровня NO и дисфункции эндотелия [6].

Обобщая имеющиеся в литературе данные и сопоставляя их с полученными результатами, можно сделать предварительный вывод о связи длительности заболевания со степенью повреждения эндотелиальной продукции NO.

При изучении продукции NO у пациентов с дислипидемией также отмечено снижение его содержания в плазме крови по сравнению с больными СД без нарушений показателей жирового обмена. Согласно современным представлениям, гипергликемия и повышение уровня ХС в крови, особенно его наиболее атерогенной фракции — ХС ЛПНП, являются важными факторами риска развития атеросклероза. Известно, что гиперхолестеринемия повышает образование супероксидных радикалов сосудистой стенкой, а окислительные ЛПНП вызывают снижение активности эНО-синтазы [7, 13] и уменьшают количество L-аргинина — субстрата для синтеза NO [8]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при гиперхолестеринемии, с одной стороны, обусловлено пониженным синтезом NO, с другой — инактивацией NO свободными радикалами кислорода, гиперпродукция которых также имеет место при СД.

При анализе взаимосвязи величин секреции метаболитов NO плазмы крови и активности эНО-синтазы у больных без язвенных поражений обнаружено, что наиболее низкие значения данных показателей имели пациенты с выраженным нарушением периферической чувствительности. Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных исследователей. Так, D. Pitei и S. Kilo и соавт., используя лазерную доплеровскую флоурометрию, оценивали вазодилатацию сосудов микроциркуляторного русла тыла стопы у пациентов с диабетической нейропатией в ответ на нагревание и ионофорез ацетилхолина [11, 20]. Эти авторы получили снижение NO-опосредованного сосудорасширяющего эффекта. Интересные данные получены в исследовании A. Veves и соавт. по изучению эндотелиальной дисфункции у больных СД с диабетической нейропатией с использованием иммуногистохимического метода [26]. Отмечено уменьшение интенсивности окрашивания биоптатов кожи с тыла стопы антисывороткой к эНО-синтазе человека, что указывало на снижение синтеза NO эндотелием капилляров.

Снижение активности иНО-синтазы в биоптатах кожи у больных СД без язвенных дефектов относительно контрольной группы может вносить вклад в нарушение регуляции ангиогенеза и снижение синтетической функции фибробластов. Имеющиеся в литературе сведения подтверждают это предположение. Так, установлено, что NO обладает способностью стимулировать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, способствуя образованию новых сосудов [15, 23], и играет

важную роль в синтезе и отложении коллагена [3, 12]. M. Schaeffer и соавт. [21] в опыте над экспериментальными мышами продемонстрировали, что системное введение конкурентных ингибиторов иНО-синтазы, таких как метилизотиомочевина и аминогуанидин, приводило к уменьшению отложения коллагена и ухудшению стягивания кожной раны у экспериментальных животных.

Таким образом, принимая во внимание представленные здесь данные, с большой долей вероятности мы можем полагать, что снижение продукции NO в сочетании с другими факторами риска (сенсомоторные расстройства, гиперхолестеринемия, длительность СД) может предрасполагать к развитию язвенных дефектов у больных СД с периферической нейропатией.

Чрезмерная продукция NO у обследованных нами больных с нейропатическими язвенными дефектами стоп является одним из важных механизмов их образования и ответственно за снижение скорости репаративных процессов в области раневого дефекта. С одной стороны, индукция синтеза NO тесным образом связана с высоким уровнем неспецифической защиты организма человека в отношении как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов, с другой — длительная гиперпродукция NO приводит к нежелательным последствиям, связанным, в частности, с нарушением заживления ран, поскольку цитотоксичность данного соединения может проявляться в отношении собственных тканей [1]. Кроме того, в работах M. Schaeffer и соавт. [21] было показано, что резко повышенное содержание NO в тканях угнетает синтез белка и коллагеногенез. Высокая способность к образованию NO у больных с рецидивирующими язвами, вероятно, поддерживает нарушенное заживление тканей, способствует формированию незрелых коллагеновых волокон в силу повреждающего действия NO на кожу и грануляционную ткань, что требует дальнейшего подтверждения с использованием морфологического и электронно-микроскопического методов исследования.

Повышенная активность аргиназы, выявленная у больных с нейропатическими язвенными дефектами, возможно, объясняет интенсивное образование гиперкератоза, окружающего язвенный дефект, и препятствует заживлению ран.

Гипотеза о вероятной модулирующей роли ТФР- β в метаболизме L-аргинина находит свое отражение в снижении его концентрации в биоптатах кожи и грануляционной ткани больных с трофическими язвами. Повреждения в системе регуляции активности иНО-синтазы могут приводить к изменению синтеза NO в ране с нарушением последовательных фаз заживления. Ослабление ингибиторного влияния ТФР- β на экспрессию иНО-синтазы способствует неконтролируемой гиперпродукции NO макрофагами и фибробластами области раневого дефекта. Важно отметить, что ТФР- β , является наиболее активным и разносторонним медиатором фибро- и ангиогенеза, и уменьшение его синтеза также может способствовать нормальному заживлению язвенных дефектов стоп.

Таким образом, очевидно, что метаболизм аминокислоты L-аргинина и его регуляция, в частности ТФР- β , играет важную роль в процессе заживления ран. Нарушение последовательной активации ферментов иNO-синтазы и аргиназы, участвующих в катаболизме аргинина, в результате стойкой активации клеток воспаления и изменения продукции цитокинов и факторов роста может приводить к хроническому воспалению, замедленному заживлению ран и их рецидивированию у больных СД.

Выводы

1. Снижение продукции NO у больных СД в сочетании с другими факторами риска, такими как степень тяжести периферической нейропатии, длительность заболевания, дислипидемия, может predispose к развитию язвенных дефектов стоп у больных СД типов 1 и 2.

2. Избыточный синтез NO у больных СД с нейропатическими язвами обусловлен повышенной экспрессией индуцибельной формы NO-синтазы, что приводит к нарушению процесса заживления трофических язв.

3. Гиперпродукция NO наиболее выражена у больных с рецидивирующими нейропатическими язвенными дефектами по сравнению с больными, имеющими первичные язвы.

4. Замедленное заживление нейропатических язвенных дефектов стоп во многом обусловлено интенсивным образованием участков гиперкератоза, окружающих язвы, что может объясняться повышенной активностью фермента аргиназы, участвующего в процессе синтеза белков, коллагенов.

5. Изменение цитокинового фона у больных СД находит свое отражение в снижении локальной экспрессии ТФР- β , у больных с нейропатическими язвенными дефектами, играющего важную роль в процессах синтеза и отложения коллагена, ангиогенезе и регулирующего временную последовательность фаз заживления кожных ран в физиологических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. М., Виноградов Н. А., Малеев В. В. // Журн. микробиол. — 1999. — № 5. — С. 67–72.

2. Голубев А. Г. // Бюл. exper. биол. — 1994. — Т. 117, № 2. — С. 201.
3. Albina J. E., Mills C. D., Barbul A. et al. // Am. J. Physiol. — 1987. — Vol. 254 (Endocrinol. Metab. 17). — P. E459–E467.
4. Albina J. E., Mills C. D., Henry W. L. et al. // J. Immunol. — 1990. — Vol. 144. — P. 3877–3880.
5. Boutard V., Havouis R., Fouqueray B. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 155. — P. 2077–2084.
6. Bucala R., Traccey K., Cerami A. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 87. — P. 432–438.
7. Chen L. Y., Mehta P., Mehta J. I. // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1740–1746.
8. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K. et al. // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 1546–1550.
9. Hibbs J. B., Taintor R. R., Vavrin Z., Rachlin E. M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 157. — P. 87–94.
10. Ketteler M., Border W. A., Noble N. A. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267. — P. F197–F207.
11. Kilo S., Berghoff M., Hilz M. et al. // Neurology. — 2000. — Vol. 54, N 6. — P. 1246–1252.
12. Kirk S. J., Regan M. G., Palmer R. M. J. et al. // Surg. Forum. — 1993. — Vol. 44. — P. 706–708.
13. Liao Y. K., Shin W. S., Lee W. Y. et al. // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 319–324.
14. Mills C. D., Pricolo V. E., Albins J. E. et al. // Clinical and Experimental Approaches to Dermal and Epidermal Repair: Normal and Chronic Wounds / Ed. A. Barbul. — New York, 1990. — P. 193–203.
15. Morbidelli L., Chang J. G., Douglas J. G. et al. // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 270. — P. H411–H415.
16. Mugge A., Elwell J. H., Peterson T. E. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260. — P. C219–C225.
17. Nathan C. // FASEB J. — 1992. — Vol. 6. — P. 3051–3064.
18. Omar H. A., Cherry P. D., Mortelliti M. P. et al. // Circ. Res. — 1991. — Vol. 69. — P. 601–608.
19. Pieper G. M., Langenstroer P., Siebeneich W. // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 34, N 1. — P. 145–156.
20. Pitei D. L., Watkins P. Y., Edmonds M. E. // Diabet. Med. — 1997. — Vol. 14, N 4. — P. 284–290.
21. Schaeffer M. R., Tantry U., Thornton F. J. et al. // Eur. J. Surg. — 1999. — Vol. 165, N 3. — P. 262–267.
22. Shearer J. D., Richards J. R., Mills C. D. et al. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272 (Endocrinol. Metab. 35). — P. E181–E190.
23. Stallmeyer B., Kampfer H., Kolb N. et al. // J. Invest. Dermatol. — 1999. — Vol. 113, N 6. — P. 1090–1098.
24. Tanaka S., Yashiro A., Nakashima Y. et al. // Clin. Cardiol. — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 361–365.
25. Tesfamariam B. // Free Rad. Biol. Med. — 1994. — Vol. 16, N3. — P. 383–391.
26. Veves A., Akbari C. M., Primavera J. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 3. — P. 457–463.
27. Zalba G., Beaumont J., San Jose G. et al. // J. Physiol. Biochem. — 2000. — Vol. 56, N 1. — P. 57–64.

Поступила 07.06.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.833-02:616.379-008.64]-07

Т. Р. Бурса¹, И. А. Строков², М. В. Новосадова¹, О. И. Дрена¹, А. С. Аметов¹

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ ПОПУЛЯЦИОННОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. А. С. Аметов) Российской медицинской академии последипломного образования¹, центр ВОЗ по обучению и информатике в области диабета¹, кафедра нервных болезней ММА им. И. М. Сеченова (зав. — проф. Н. Н. Яхно)²

Популяционные исследования обладают высокой информативностью и отражают реальную распространенность заболевания в обществе. Цель настоящего исследования — изучение распространенности диабетической полинейропатии (ДПН) среди пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 1 и оценка диагностической значимости применяемых методов диагностики. Обследовано 346 пациентов с СД типа 1 (100 детей и подростков и 246 взрослых), проживающих в Москве и Московской области. Для диагностики ДПН были использованы критерии, принятые на конференции по стандартизации

диагностики ДПН в Сан-Антонио в 1992 году. При определении стадии ДПН использовались критерии, предложенные Р. Дюк и соавт. Распространенность ДПН у детей и подростков составила 40%, при этом подавляющее большинство пациентов (75%) имело субклинические (1a и 1b) стадии ДПН. Автономный дефицит выявлен у 17% детей и подростков с СД типа 1. У взрослых распространенность ДПН составила 66,3% с преобладанием (61%) клинически выраженных (2a и 2b) стадий ДПН. Автономный дефицит выявлен у 25,6% взрослых с СД типа 1. Наиболее чувствительными диагностическими тестами при обследовании детей и подростков стали неврологический осмотр в рамках шкалы NIS-LL (счет нейропатических нарушений) плюс исследование температурной чувствительности, и стимуляционная ЭМГ (61% и 95% соответственно). При обследовании взрослых, высокую чувствительность (79%) показало активное выявление жалоб с помощью существующих шкал, что дает возможность использовать этот метод на первом этапе диагностического поиска. Исследование температурной чувствительности с помощью инструмента Thioterm увеличило диагностическую значимость неврологического осмотра в рамках шкалы NIS-LL во всех возрастных группах.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, диагностика, клинические стадии диабетической полинейропатии.

Population surveys are of high informative value and reflect the actual prevalence of diabetic polyneuropathy (DPN) in society. The purpose of the present study was to examine the spread of DPN among patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and to assess the diagnostic value of used diagnostic methods. Three hundred and forty-six patients (100 children and adolescents and 246 adults) with type 1 DM, living in Moscow and its region were examined. The criteria adopted at the Conference on Standardization of DPN Diagnosis in Saint Antonio in 1992 were used to diagnose DPN. The criteria proposed by P. Dyck et al. were applied to define DPN stages. The prevalence of DPN in the children and adolescents was 40%, the vast majority (75%) of the patients having subclinical (1a and 1b) stages of DPN. Autonomic deficit was revealed in 17% of the children and adolescents with type 1 DM. In the adults, the prevalence of DPN was 66.3% with a predominance (61%) of the clinical stages (2a and 2b) stages of DPN. Autonomic deficit was detected in 25.6% of the adults with type 1 DM. The most sensitive diagnostic tests in the examination of children and adolescents were found to be a neurological examination by using the NIS-LL scale (for neuropathic disorders), as well as temperature sensitivity study, and stimulation EMG. While examining the adults, an active detection of complaints showed a high sensitivity (79%) by applying the existing scales, which makes it possible to use this method at the first stage of a diagnostic search. The study of temperature sensitivity by employing the Thioterm tool increased the diagnostic value of a neurological examination by means of the NIS-LL in all age groups.

Key words: diabetic polyneuropathy, diagnosis, clinical stages of diabetic polyneuropathy.

Среди осложнений сахарного диабета (СД) диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из самых распространенных, по данным разных авторов, доля пациентов с ДПН в популяции больных СД составляет от 10 до 63% [1, 9, 10]. Большой разброс данных обусловлен применением различных критериев диагностики, что делает необходимым проведение тщательных эпидемиологических исследований с применением современных высокоточных и чувствительных тестов [12, 13, 15]. Это даст возможность прогнозировать темпы роста заболеваемости в популяции, выявить факторы риска и смоделировать вероятность формирования ДПН для каждого пациента. Трудно переоценить необходимость точной диагностики данного осложнения в клинической практике, когда от правильной оценки состояния пациента зависит назначение патогенетически обоснованного лечения. Известно, что своевременное назначение медикаментозной терапии и контроль СД в пределах нормогликемии, по мнению большинства исследователей, может частично или полностью предотвратить прогрессирование ДПН [16, 19].

Основываясь на существующих классификациях, в работе мы использовали термин ДПН, обозначающий генерализованное, симметричное, преимущественно дистальное поражение периферической нервной системы, включающее в себя сенсорные, моторные и автономные нарушения [4, 8].

Согласно рекомендациям конференции по стандартизации диагностики ДПН в Сан-Антонио в 1992 г. и подкомитета Нейродиаб при Европейской ассоциации, диагностика ДПН должна включать в себя 5 критериев: клиническую оценку, морфологические и биохимические показатели, электромиографическое исследование, количественное сенсорное тестирование, тестирование автономной нервной системы. При определении стадии ДПН использовали критерии, предложенные Р. Дюк и

соавт., согласно которым ДПН разделяют на следующие стадии [11]: 0 — полинейропатия отсутствует; 1a — субклиническая полинейропатия — нарушения выявлены при электромиографическом обследовании или в ходе количественного автономного тестирования; 1b — критерии для ДПН 1a + нарушения при неврологическом осмотре; 2a — критерии для стадии ДПН 1b + наличие нейропатических жалоб. При этом парез тыльных сгибателей стопы менее 50% (пациент может ходить на пятках); 2b — выраженная полинейропатия. Нарушения при инструментальных методах исследования, неврологическом осмотре, наличие нейропатических жалоб и парез тыльных сгибателей стопы более 50% (пациент не может ходить на пятках); 3 — инвалидизирующая полинейропатия (наличие у больного комплекса сенсорных, моторных или автономных нарушений, являющихся причиной нетрудоспособности).

Цель настоящей работы — изучение распространенности ДПН у детей и взрослых с СД типа 1 в Москве и Московской области и оценка диагностической значимости применяемых методов диагностики в ходе одномоментного популяционного исследования.

Материалы и методы

В исследование вошли пациенты с установленным диагнозом СД типа 1 в возрасте от 3 до 66 лет. Все пациенты являются жителями Москвы и Московской области и проходили обследование на одной клинической базе постоянной группой специалистов. Обследовано 346 пациентов, из них 100 детей и подростков, возраст 12 (10; 14) лет, длительность СД 4 (1,5; 7,5) года; 246 взрослых, возраст 30 (21,42) лет, длительность СД 10 (4,16) лет. В связи с неправильным характером распределения представлены значения медианы и интерквартиль-

ный размах (первая цифра в скобках — значение 25-го перцентиля, вторая — 75-го перцентиля).

Для оценки жалоб использовали шкалу TSS (количественная оценка жалоб за последние сутки), предложенную D. Ziegler, и шкалу NSC (нейропатические симптомы и изменения), используемую как опросник, включающий в себя симптомы мышечной слабости, нарушения чувствительности и вегетативные симптомы [5, 20].

Количественную оценку неврологических нарушений при клиническом осмотре проводили с помощью шкалы NIS-LL (счет нейропатических нарушений в нижних конечностях) [5, 14], которая включала в себя определение мышечной силы, рефлексов, тактильной чувствительности (с помощью 5- и 10-граммового монофиламентов), болевой (с помощью укола иглой на тыльной поверхности дистальной фаланги большого пальца), вибрационной чувствительности (с помощью градуированного по 8-балльной шкале камертона с частотой 128 Гц, с определением среднего значения при трехкратном тестировании на тыльной поверхности большого пальца), мышечно-суставного чувства в суставах дистальных фаланг больших пальцев стоп. Исследование температурной чувствительности проводили инструментом Thioterm (цилиндр с пластмассовым и металлическим наконечниками) на тыльной поверхности больших пальцев обеих стоп. Кожная температура при обследовании — не ниже 32°C.

Электромиографическую оценку состояния периферических нервов проводили с помощью стимуляционной электромиографии (ЭМГ) на аппарате "Нейроэлектромиограф 2" фирмы МБН (Россия) с исследованием следующих показателей: *p. peroneus* — амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени, резидуальная латентность (РЛ), пороговые величины; *p. suralis* (антидромная стимуляция) — амплитуда потенциала действия (ПД), СРВ на голени, пороговые величины. Кожная температура при проведении ЭМГ — не ниже 32°C.

Для диагностики автономных нарушений применяли количественное автономное тестирование (вариабельность сердечного ритма при глубоком дыхании) на аппарате "Case IV" (фирма "Medical Electronics", США) и ортостатическую пробу (измерение АД в положении лежа и после вставания на 2, 6, 8-й минуте).

Клинически значимым являлось наличие одной из типичных жалоб (прокалывающие или стреляющие боли в ногах, жжение, онемение, парестезии) или 2 и более жалоб по шкале NSC. Наличие неврологических нарушений фиксировали при значении NIS-LL ≥ 2 баллам, при этом снижение тактильной чувствительности определяли при отсутствии ощущения прикосновения 5-граммовым монофиламентом, а отсутствие — 10-граммовым монофиламентом; вибрационную чувствительность расценивали как сниженную при среднем значении менее 6 баллов у детей и взрослых моложе 50 лет и менее 5 баллов у лиц старше 50 лет.

При проведении ЭМГ нормальными считали следующие значения: *p. peroneus* — амплитуда М-ответа ≥ 25 мВ, РЛ $< 3,0$ мс, СРВ ≥ 40 м/с; *p. sur-*

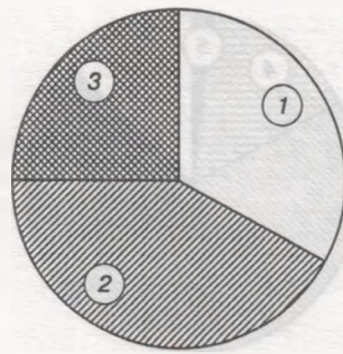


Рис. 1. Структура ДПН у детей и подростков с СД типа 1.

1 — стадия 1а (33%); 2 — стадия 1в (42%); 3 — стадия 2а (25%).

alis — амплитуда ПД (пик—пик) > 6 мкВ, СРВ > 40 м/с [3].

Нарушения при количественном автономном тестировании определяли при значениях ≥ 99 или ≤ 1 перцентиля. Оростатическую пробу расценивали как патологическую при снижении систолического АД более чем на 30 мм рт. ст.

Статистический анализ проводили с помощью программы "Statistica", версия 6,0, компании "StatSoft" (США). Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) — вероятность заболеть при патологическом значении теста в процентах, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) — вероятность отсутствия заболевания при нормальном результате теста в процентах [6].

Результаты и их обсуждение

Распространенность ДПН у детей и подростков составила 40%. Более высокий процент распространенности ДПН (86%) выявлен группой отечественных исследователей; это можно объяснить, в частности, более длительным стажем СД у детей и подростков, вошедших в исследование (средняя длительность СД 6,9 года) [2]. В структуре ДПН 75% занимают субклинические (1а и 1б) стадии заболевания (рис. 1), причем автономный дефицит наблюдается только у 15% детей и подростков с ДПН (табл. 1).

Принимая во внимание тот факт, что ДПН у детей и подростков представлена в подавляющем большинстве субклиническими стадиями, наибо-

Таблица 1
Чувствительность и специфичность ПЦПР и ПЦОР для диагностических тестов при обследовании детей и подростков (в %)

Диагностический тест	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Жалобы	45	79	71,5	35
Нарушение ахилловых рефлексов	54	92	88	44
Нарушение вибрационной чувствительности	12	10	7	8
NIS-LL ≥ 2 балла	52,5	90	86	42
NIS-LL ≥ 2 балла + нарушение температурной чувствительности	61	90	86	51
ЭМГ-нарушения по ≥ 2 нервам	95	100	100	93

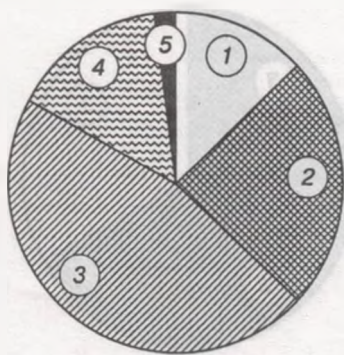


Рис. 2. Структура ДПН у взрослых с СД типа 1.

1 — стадия 1а (13%); 2 — стадия 1в (24%); 3 — стадия 2а (46%); 4 — стадия 2в (15%); 5 — стадия 3 (2%).

лее чувствительными диагностическими методиками для выявления ДПН в этой возрастной группе являются стимуляционная ЭМГ и неврологический осмотр в рамках шкалы NIS-LL, а также исследование температурной чувствительности. Необходимо подчеркнуть, что применение высокочувствительного диагностического теста на первом этапе диагностического поиска особенно важно, поскольку выявление и лечение ДПН на ранних стадиях заболевания дает лучшие результаты.

Как правило, автономные нарушения, выявляемые у детей и подростков, сопровождаются признаками ДПН, вместе с тем у 2 (2%) пациентов при отсутствии данных, свидетельствующих о сенсомоторной ДПН, был выявлен автономный дефицит при проведении количественного автономного тестирования.

Распространенность ДПН у взрослых составила 66,3%. По другим данным, полученным при обследовании московской популяции, этот процент немного ниже (50,5%) [1], однако все же выше, чем по данным зарубежных коллег, применявших аналогичные методы диагностики [17, 18]. В структуре ДПН преобладают клинически выраженные (2а и 2в) стадии заболевания (рис. 2). Автономный дефицит выявлен у 38,6% пациентов с ДПН.

В общей группе больных СД кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) составила 25,6%, что совпадает с данными D. Ziegler и соавт. [21]. Учитывая высокий процент КАН и клиническую значимость выявления этого опасного осложне-

ния, мы изучили возможность использования вегетативного раздела шкалы NSC для выявления автономного дефицита на ранних этапах диагностического поиска (клинически значимым принимали число жалоб ≥ 1). В качестве "золотого стандарта" использовали количественное автономное тестирование и ортостатическую пробу (табл. 2).

Результаты исследования показали, что тщательный опрос пациента для выявления ДПН, включающий в себя и вегетативные жалобы, имеет высокую чувствительность и может применяться на ранних этапах диагностического поиска. Неврологический осмотр в рамках шкалы NIS-LL, а также исследование температурной чувствительности имеет большую диагностическую ценность, чем исследование только ахилловых рефлексов или вибрационной чувствительности. Это можно объяснить тем, что при СД типа 1 ранее страдают тонкие миелинизированные нервные С-волокна (IV), состояние которых определяет результат исследования болевой, температурной чувствительности и количественное автономное тестирование [7].

В шкалу NIS-LL не входит определение температурной чувствительности, поскольку предлагается проводить более точное количественное сенсорное тестирование (QST) [11]. Этот метод позволяет выявить функциональные нарушения в тонких и толстых волокнах периферических нервов за счет анализа различных модальностей чувствительности (тестируются пороги вибрационной, холодовой, тепловой чувствительности и порог жгучей боли). Однако этот метод требует наличия специального прибора, квалифицированных специалистов и значительных затрат времени, что все вместе приводит к удорожанию процедуры обследования. В условиях поликлиники и даже стационара это исследование трудновыполнимо, поэтому целесообразнее использовать QST на базе специализированного центра. Проведение QST абсолютно показано тем пациентам, у которых при наличии нейропатических жалоб отсутствуют объективные признаки ДПН.

Выводы

1. Отсутствие характерных жалоб не исключает наличие у пациента ДПН (ПЦОР при обследовании детей и подростков составляет 35%, взрослых — 85%).

2. Наиболее чувствительными диагностическими тестами при обследовании детей для выявления ДПН являются неврологический осмотр в рамках шкалы NIS-LL, исследование температурной чувствительности и стимуляционная ЭМГ.

3. При обследовании взрослых на первом этапе диагностического поиска необходимо активное выявление жалоб с использованием существующих шкал.

4. При использовании шкалы NSC наличие 1 жалобы и более в вегетативном разделе шкалы делает наличие КАН вероятным и требует проведения количественного автономного тестирования или пробы Вальсальвы и ортостатической пробы.

5. Исследование температурной чувствительности с помощью инструмента "Thioterm" повышает

Таблица 2

Диагностическая значимость тестов при обследовании взрослых (в %)

Диагностический тест	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Жалобы	79	52	62	85
Жалобы в вегетативном разделе шкалы NSC	65	63	52	54
Нарушение ахилловых рефлексов	68	63	80	88
Нарушение вибрационной чувствительности	58,5	95	97	22
NIS-LL ≥ 2 баллам	82	77	86	87
NIS-LL ≥ 2 баллам + нарушение температурной чувствительности	85	76	86	92
ЭМГ-нарушения по ≥ 2 нервам	99	100	100	100

диагностическую значимость неврологического осмотра в рамках шкалы NIS-LL.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Сунцов И. Ю., Кудрякова С. В. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 6. — С. 10—12.
2. Касаткина Э. П., Одуев Е. А., Сичинава И. Г. и др. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 3—7.
3. Команцев В. Н., Заболотных В. А. Методические основы клинической электронейромиографии: Руководство для врачей. — СПб, 2001.
4. Прихожан В. М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М., 1981.
5. Строков И. А., Новосадова М. В., Баринев А. Н., Яхно Н. Н. // Неврол. журн. — 2000. — Т. 5, № 5. — С. 14—18.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер С. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
7. Aaron I. Vinik. // Programme and Abstracts of the 61-st Scientific Sessions of the ADA. — Philadelphia, 2001. — P. 1—11.
8. Bruce V. Taylor, Dyck P. J. Diabetic Neuropathy. — Philadelphia, 1999.
9. Cabezas-Cerrato J. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1263—1269.
10. Christen W. G., Manson J. E., Bubes V., Glynn R. J. // Am. J. Epidemiol. — 1999. — Vol. 150. — P. 1142—1151.
11. Dyck J. B., Dyck P. J. Diabetic Neuropathy. — Philadelphia, 1999.
12. Dyck P. J., Karnes J., O'Brien P. J. Diabetic Neuropathy. — Philadelphia, 1987.
13. Dyck P. J., Giannini C. // Neuropathol. Exp. Neurol. — 1996. — Vol. 55. — P. 1181.
14. Dyck P. J., Melton J. L., O'Brien P. C. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — Suppl. 2. — P. 5—8.
15. Lloyd C. E., Becker D., Ellis D. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1996. — Vol. 143. — P. 431—441.
16. MacDonald B. K., Cockerell O. C., Sander J. W. et al. // Brain. — 2000. — Vol. 123. — P. 665—676.
17. Manes Ch., Papazoglou V., Sossidou E. et al. // Wounds. — 2002. — Vol. 14. — P. 11—15.
18. Melton J. L., Dyck P. J. Diabetic Neuropathy. — Philadelphia, 1999.
19. Thomas P. K., Tomlinson D. R. Peripheral Neuropathy. — Philadelphia, 1993.
20. Ziegler D. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
21. Ziegler D., Weise F., Langen K. J. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 41. — P. 443—451.

Поступила 13.09.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-06:616.61-008.64]-089:616.61-78]-036.1

А. П. Ильин¹, В. Ф. Богоявленский², Е. Е. Смуракова¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, НАХОДИВШИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Областная клиническая больница, Ульяновск¹; кафедра терапии и семейной медицины Казанской медицинской академии²

С целью повышения эффективности лечения больных диабетической нефропатией, продления сроков и улучшения качества их жизни изучены особенности клинического течения и структуры заболеваемости 28 больных сахарным диабетом, приоритетные факторы, отягощающие течение диабетической нефропатии при проведении почечно-заместительной терапии. Проанализирован опыт лечения больных сахарным диабетом программным и перитонеальным диализом. Среди множества факторов, отягощающих прогноз и ухудшающих качество жизни больных с диабетической нефропатией и способствующих развитию фатального исхода, главное место занимают кардиоваскулярные заболевания, дислипидемический синдром, сигнализирующий о прогрессировании атеросклероза коронарных артерий и аорты. Развивается гипер- β_2 -микроглобулиния с синдромом диализного амилоидоза, снижается напряженность иммунитета и развиваются инфекционные осложнения в органах дыхания и желудочно-кишечном тракте. Кардиоваскулярные заболевания у больных с диабетической нефропатией являются прогностически неблагоприятными факторами, приводящими в тяжелых случаях к внезапной коронарной смерти. Индивидуальный подход к лечению больных сахарным диабетом, осложненным нефропатией с исходом в хроническую почечную недостаточность, позволяет оптимизировать успешность проведения программного или перитонеального диализа и продлить срок жизни больных на 4—5 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, программный гемодиализ, перитонеальный гемодиализ.

To enhance the efficiency of treatment of patients with diabetic nephropathy, to prolong survival, and to improve life quality in them, the specific features of the clinical course and the pattern of morbidity, the authors studied 28 patients with diabetes mellitus and the priority factors aggravating the course of diabetic nephropathy during renal replacement therapy. Their experience in treating patients with diabetes mellitus with programmed hemodialysis and peritoneal dialysis was analyzed. Cardiovascular diseases, the dyslipidemic syndrome that signals about progressive atherosclerosis of the aorta and coronary arteries rank first among a diversity of factors that aggravate prognosis, deteriorate life quality in patients with diabetic nephropathy, and promote the development of a fatal outcome. Hyper- β_2 -microglobulinemia develops along with dialysis amyloidosis. Immunity tension decreases and infectious complications develop in the respiratory and gastrointestinal tract. Cardiovascular diseases in patients with diabetic nephropathy are poor factors leading to sudden coronary death in severe cases. An individual approach to treating patients with diabetes mellitus complicated by nephropathy resulting in chronic renal failure makes it possible to optimize the success rates of programmed hemodialysis or peritoneal dialysis and to prolong their life span by 4–5 years.

Key words: diabetes mellitus, chronic renal failure, programmed hemodialysis, peritoneal hemodialysis.

В последние годы в связи с успехами в лечении сахарного диабета (СД) и его осложнений увеличилось число больных с диабетической нефропатией, которым показано лечение методами почечно-заместительной терапии (ПЗТ) [2]. Так, в 80-е годы

XX столетия среди контингента больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) лишь примерно 10% составляли пациенты, страдающие СД. К концу 90-х годов в развитых странах их количество возросло до 24,5% и составило от 52 до

120 человек на 1 млн жителей [7]. Отечественная статистика указывает на более осторожный подход в привлечении больных СД к эфферентной терапии [1]. Этот факт связан с низкой выживаемостью больных СД обоих типов [3]. У лиц с СД типа 1 двухлетняя выживаемость при лечении гемодиализом (ГД) колеблется в пределах 25–40%; при СД типа 2, осложненном нефропатией, показатель выживаемости аналогичный.

Приоритетными причинами фатального исхода в обеих группах более чем в 50% случаев являются заболевания сердечно-сосудистой системы (синдром "внезапной смерти" — 80%, инфаркт миокарда — 13%) [3, 8].

В связи с тем что диабетическая нефропатия является распространенным осложнением СД, повышающим риск фатального исхода, перед нами была поставлена цель — изучить особенности течения ХПН у больных СД, находившихся на лечении ГД и перитонеальным диализом. Для решения проблемы сформулированы следующие задачи.

1. Изучить особенности клинического течения и структуры заболеваемости у наблюдаемых нами больных СД.

2. Установить приоритетные факторы нарушений функции сердечно-сосудистой системы, отягощающие течение диабетической нефропатии при лечении методами ПЗТ.

3. Проанализировать эффективность лечения нефропатии программным ГД и перитонеальным диализом у больных СД.

Материалы и методы

В последние 10 лет в Ульяновском областном центре почечно-заместительной терапии 189 больным ХПН выполнено 73 170 сеансов ГД, 18 лицам проводили постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД); 12 пациентам в последующем произведена трансплантация почки.

В 1-ю группу (группу сравнения) мы включили 39 больных хроническим гломерулонефритом, осложненным ХПН, лечившихся только программным ГД. Возраст пациентов колебался от 18 до 40 лет; мужчин было 25, женщин — 14. На начало 2000 г. из них выжили 29, умерли 10. Средний возраст выживших пациентов составил $34,8 \pm 0,6$ года, умерших — $27,1 \pm 1,2$ года. Диализный возраст¹ последних достигал $28,1 \pm 8,1$ мес, живых лиц на момент обследования — $44,3 \pm 5,8$ мес. Масса тела пациентов составила $58,6 \pm 1,8$ кг, рост — $165,3 \pm 1,3$ см, площадь поверхности тела — $1,64 \pm 0,02$ м².

Во 2-ю (основную) группу больных с диабетической нефропатией, осложненной ХПН, вошли 28 лиц в возрасте $41,5 \pm 2,3$ года (8 мужчин и 20 женщин). На начало 2002 г. выжили 10, умерли 18. Средний возраст выживших лиц составил $39,4 \pm 4,3$ года, умерших — $42,6 \pm 3,2$ года. Диализный возраст последних достигал $19,1 \pm 3,0$ мес, у выживших на момент обследования — $32,5 \pm 6,4$

мес. Масса тела пациентов составила $60,6 \pm 2,6$ кг, рост — $163,7 \pm 1,7$ см, площадь поверхности тела — $1,65 \pm 0,04$ м².

ГД проводили 3 раза в неделю сеансами по 210 ± 30 мин на аппарате 4008E ("Fresenius", Германия) с точным волуметрическим контролем, использованием полисульфоновых мембран (F6HPS), стерилизованных паром, ацетатного концентрата AF-72 и бикарбонатного концентрата BI-84; поток концентрата 500 мл/мин, скорость кровотока 265 ± 10 мл/мин; Kt/V $1,47 \pm 0,06$. Антикоагулянт служил фраксипарин, дозу его устанавливали индивидуально в соответствии с гематокритом и массой тела пациента. ПАПД проводили расходными материалами (stay-safe, "Fresenius"), 3–4-кратными обменами, при Kt/V $2,3 \pm 0,4$.

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными анализами у больных проводили специальные инструментальные исследования функции сердечно-сосудистой системы и биохимических сдвигов гомеостаза организма.

Допплеровское обследование сердца проводили на аппарате "Алока-2000" (Япония). Измеряли фракцию выброса (в %), фракцию укорочения (в %), толщину задней стенки левого желудочка — ЗСЛЖ (в мм). Степень выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) определяли по толщине ЗСЛЖ. Исследование сосудов аорты на 2 см выше места бифуркации и бедренной артерии проводили на приборе "Алока-2000" (Япония). Определяли толщину intima media и внутренний диаметр сосудов (в мм).

Биохимические показатели (концентрацию в крови глюкозы (в ммоль/л), альбумина (в г/л), холестерина (в ммоль/л), триглицеридов (в ммоль/л) — определяли на приборе "Hitachi-902" (Австрия). Уровень аполипопротеидов AI и B (в г/л) исследовали иммунотурбидиметрическим методом.

ЭКГ записывали на трехканальном электрокардиографе "Fucuda" (Япония). АД, в том числе среднее (САД), пульсовое (ПАД), измеряли на аппарате "Life Score-8" (Япония).

Полученные клинико-инструментальные данные подвергали вариационной статистической обработке и оценке по критериям Стьюдента. Приведенные в таблицах цифры представлены пределами $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

За последние 10 лет в Ульяновском областном центре почечно-заместительной терапии находилось на лечении 28 больных СД, что составило около 10% от всех пролеченных больных (табл. 1).

ХПН у лиц с СД типа 1 ($n = 17$) развилась через $21,9 \pm 1,5$ года от начала заболевания, у больных СД типа 2 ($n = 11$) — через $10,2 \pm 0,7$ года. После больных хроническим гломерулонефритом и гипертонической болезнью с исходом в нефросклероз группа больных СД заняла по численности третье место среди больных ХПН, леченных методами ПЗТ.

При рассмотрении степени выраженности артериальной гипертензии (АГ) в основной группе больных преобладали пациенты с изолированной

¹Под термином "диализный возраст" подразумевается длительность (сроки) пребывания больного на программном ГД.

Таблица 1

Характеристика больных с диабетической нефропатией, осложненной ХПН

Больные	Все больные (n = 28)	Выжившие больные (n = 10)	Умершие больные (n = 18)
Мужчины	8	4	4
Женщины	20	6	14
Лечение ГД	17	7 (4*, 3**)	10 (3*, 7**)
Лечение ПАПД	11	3 (3*, 0*, *)	8 (7*, 1**)
Больные СД типа 1 (возраст 31,7 ± 1,4 года*)	17	7	10
Больные СД типа 2 (возраст 56,7 ± 2,2 года**)	11	3	8

АГ и АГ I и II степени. Относительно небольшое количество больных с симптомами АГ III степени объясняется эффектом систематического скорригированного лечения пациентов ГД и адекватной медикаментозной терапией в междиализных паузах (табл. 2).

В табл. 2 показано преобладание АГ в обеих группах, что вызвало поражение органов-мишеней и проявления сопутствующих заболеваний.

Перестроенные процессы в сосудах, вызванные АГ, активизируются у больных ХПН. Первое место занимает прогрессирование атеросклероза. При ХПН процесс заключается не только в образовании характерных атеросклеротических бляшек, но и в диффузном утолщении стенок артерий с вторичным фиброзом и кальцинозом их. Высокие показатели систолического АД и ПАД способствуют прогрессированию изменений в артериях (табл. 3).

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что толщина intima media аорты и бедренной артерии статистически достоверно увеличена в обеих группах. Снижение эластических свойств сосудов приводит к увеличению ПАД и прогрессированию ГЛЖ.

Таблица 2

АГ у больных СД и хроническим гломерулонефритом по данным 3-суточного мониторинга

Показатель	Стандарты*		Группа больных	
	систолическое АД, мм рт. ст.	диастолическое АД, мм рт. ст.	1-я (n = 39)	2-я (n = 28)
Нормальное АД				
Оптимальное АД	< 120	< 80	—	—
Нормальное АД	< 130	< 85	5	3
Высокое нормальное АД	130—139	85—89	3	5
АГ				
АГ I степени (мягкая)	140—159	90—99	17	7
Подгруппа пограничная	140—149	90—94	13**	—**
АГ II степени (умеренная)	160—179	100—109	6	5
АГ III степени (тяжелая)	> 180	> 100	3	3
Изолированная систолическая гипертензия	> 140	< 90	5	5
Подгруппа пограничная	140—149	< 90	2**	5**

Примечание. * — на основании Рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ [4]; ** — входят в состав основной группы.

Таблица 3

Динамика толщины intima media брюшного отдела аорты и бедренной артерии в зависимости от заболевания, приведшего к развитию ХПН, длительности ГД и АД пациентов

Характеристика групп	Толщина стенки, мм	
	аорты (норма 1,05 ± 0,01 мм)	бедренной артерии (норма 1,05 ± 0,01 мм)
1-я группа (n = 18), лечение ГД 46,3 ± 9,0 мес; САД 109,0 ± 2,7 мм рт. ст.; ПАД 52,5 ± 1,9 мм рт. ст.	2,37 ± 0,15	1,57 ± 0,08
2-я группа (n = 10), лечение ГД 38,3 ± 8,5 мес; САД 112,5 ± 1,9 мм рт. ст.; ПАД — 61,7 ± 1,9 мм рт. ст.	2,67 ± 0,13	1,62 ± 0,12
p	< 0,01	< 0,05

Спектр изменений в артериях при терминальной стадии ХПН значительно шире и включает в себя не только атеросклеротическое перемоделирование, но и связанные с ним гемодинамические сдвиги (снижение диастолического АД, повышение систолического АД, жесткости и ригидности аорты), приводящие к ремоделированию структуры левого желудочка, возникновению дисфункции миокарда и ухудшению коронарной перфузии. Увеличение ПАД, по нашим данным, является неблагоприятным прогностическим фактором, повышающим риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой летальности.

Диастолическая и систолическая дисфункция миокарда у больных с диабетической нефропатией, осложненной ХПН, проявлялись преимущественно синдромом хронической недостаточности кровообращения (ХНК), аритмиями и эпизодами диализной гипотонии. Объективными факторами риска ускоренного развития ХНК у больных СД служили пожилой возраст, ишемическая болезнь сердца, низкое содержание альбумина в крови, АГ, прогрессирующее формирование ГЛЖ. Перечисленные причины развития ХНК у больных с диабетической нефропатией оказывали влияние еще до лечения методами ПЗТ (n = 12), в ходе лечения они прогрессировали или персистировали (n = 18). В табл. 4 приведены сводные данные о факторах риска появления ХНК у наблюдаемых нами пациентов.

Среди пациентов, находившихся на лечении ГД и ПАПД, снижение на каждые 1 г/дл среднего уровня альбумина сыворотки крови, по данным литературы [5], приводит к развитию сердечной недостаточности (de novo или рецидивирующей) или рецидивирующей ишемии миокарда, увеличению кардиоваскулярной смертности в структуре общей смертности.

Отмечено, что в течение процедуры ГД у больных СД (2-я группа) нередко встречалась эпизодическая артериальная гипотензия. Она сопровождалась тошнотой и рвотой (в 70,6%) и наблюдалась у 2/5 больных СД, в 2 раза превышая аналогичный показатель в 1-й группе больных, без диабетической нефропатии (41,2%; n = 7). Длительно некупируемая артериальная гипотензия способствовала развитию кардиалгического синдрома и ишемии

Таблица 4

Факторы, влиявшие на возникновение и развитие ХНК у больных СД с дисфункцией миокарда ($n = 26$)*

Дисфункция миокарда	Альбумин, г/л	Ишемия миокарда, %	Толщина ЗСЛЖ, мм	САД, ** мм рт. ст.
Диастолическая ($n = 8$)	$42,1 \pm 1,0$	37,5	$13,7 \pm 0,7$	$106,2 \pm 2,7$
Систолическая ($n = 18$)	$36,4 \pm 1,9$	61,1	$15,0 \pm 0,3$	$116,2 \pm 2,1$
p (сравнение между группами)	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
Контрольная группа ($n = 18$)	$42,5 \pm 1,0$	0	$9,0 \pm 1,0$	$99,5 \pm 0,8$
p (сравнение с группой систолической дисфункции)	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание. * из 28 больных 2 не имели дисфункции миокарда; ** — при одинаковом гематокрите и концентрации натрия в сыворотке крови.

Таблица 5

Дислипидемия и проявление ишемии миокарда у пациентов, находившихся на лечении программным ГД

Группа больных	Ишемия миокарда	Число больных	Индекс массы тела, кг/м ²	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Аполипопротеины, А1, г/л	Аполипопротеины, В, г/л
1-я ($n = 39$)	-	28	$29,8 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,11 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,02$
	+	11	$35,7 \pm 2,1$	$4,5 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$1,33 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,03$
2-я ($n = 17$)	-	8	$32,0 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,05$
	+	9	$38,0 \pm 2,4$	$6,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,6$	$1,28 \pm 0,16$	$1,05 \pm 0,10$
p (сравнение между группами)	+		$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Контрольная ($n = 18$)	-	18	$26,5 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,05$

Примечание. САД $113,0 \pm 1,5$ мм рт. ст., ПАД $57,0 \pm 1,7$ мм рт. ст., фибриноген 2793 ± 146 мкг/л; САД $112,5 \pm 1,9$ мм рт. ст., ПАД $61,7 \pm 1,3$ мм рт. ст., фибриноген 4293 ± 445 мкг/л.

миокарда, особенно у больных с концентрическим или эксцентрическим ремоделированием сердца, диастолической дисфункцией, гипоальбуминемией, анемией.

Кальциноз створок аортального клапана при нарушении фосфорно-кальциевого баланса у пациентов, находящихся на лечении программным ГД, по данным литературы [9], отмечается в 28—40% и сопоставим с кальцинозом митрального клапана. В 1-й группе больных ХПН ($n = 39$) отложение солей кальция в клапанах сердца обнаружено у 5 (12,8%) больных. Поражение створок аортального и митрального клапанов сердца у больных 2-й группы с диабетической нефропатией, находившихся на лечении ГД ($n = 17$), наблюдалось в 6 (35,3%) случаях. Отмеченное явление подтверждает каузально следственную связь нарушения обмена солей кальция с поражением клапанного аппарата сердца у больных диабетической нефропатией, находившихся на лечении программным ГД.

У больных ХПН, находившихся на лечении программным ГД, уровень общего холестерина сыворотки крови колебался в пределах от 3,5 до 7 ммоль/л; концентрация триглицеридов, напротив, в подавляющем большинстве случаев была увеличена (табл. 5).

Интерпретируя данные табл. 5, можно с большой долей уверенности отметить повышенный риск развития атерогенного процесса у больных СД, о чем свидетельствуют характерные признаки дислипидемии у последних. Наряду с отмеченными биохимическими тестами, другими факторами риска развития ишемии у больных 2-й группы были АГ, ожирение, высокие показатели concentra-

ции триглицеридов и фибриногена в сыворотке крови.

Содержание аполипопротеидов А1 и В находилось в пределах верхней границы нормы. Отмечалась тенденция к повышению концентрации аполипопротеидов А1 у пациентов с ишемической болезнью сердца 1-й группы. Констатируется статистически достоверное повышение содержания в крови аполипопротеидов В у больных СД.

Представляют интерес закономерности динамики концентрации β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) у больных с терминальной стадией ХПН, находившихся на лечении программным ГД. Этот показатель является своеобразным маркером развивающегося синдрома "диализного амилоидоза". На нашем материале констатируется особенность зависимости уровня β_2 -МГ от варианта заболевания почек, вызвавшего ХПН (табл. 6).

В табл. 6 зафиксировано, что концентрация β_2 -МГ у больных СД при одинаковом диализном возрасте выше, чем у лиц с хроническим гломеруло-нефритом. Этот уровень β_2 -МГ достигается лишь

Таблица 6

Уровень β_2 -МГ в зависимости от диагноза заболевания, завершившегося ХПН (лечение ГД $32,5 \pm 6,4$ мес)

Подгруппы выживших больных	β_2 -МГ, мг/л
Сахарный диабет ($n = 7$)	$46,0 \pm 2,7$
Хронический гломерулонефрит ($n = 23$)	$37,8 \pm 3,1$
p	$< 0,05$
Контрольная группа ($n = 18$)	$2,2 \pm 0,1$

Таблица 7

Выживаемость (в %) находящихся на гемодиализе больных хроническим гломерулонефритом и СД

Группа больных	12 мес	24 мес	36 мес	48 мес	60 мес
1-я	87,5	82,1	80,4	76,8	75
2-я	82,4	42,9	35,7	—	28,6

через 5 лет диализной терапии у больных хроническим гломерулонефритом (при диализном возрасте $71,8 \pm 5,8$ мес), при этом максимально высокие концентрации его составляют $44,1 \pm 2,0$ мг/л.

СД является общепризнанным фактором риска заболевания органов зрения [6]. Среди наблюдаемых нами пациентов ангиопатия сетчатки встречалась у 100% больных с диабетической нефропатией, в том числе пролиферативная у 46,4%. Слепота, случаи развития катаракты, кровоизлияний в стекловидное тело и сетчатку закономерно диагностированы у 60,7% больных 2-й группы.

На нашем материале установлено, что инфекционные осложнения встречались у больных с диабетической нефропатией в 75% ($n = 21$) случаев. Воспалительные процессы затрагивали преимущественно желудочно-кишечный тракт (эрозивный гастрит и бульбит — 57,1%, $n = 16$), органы дыхания (пневмония — 28,6%, $n = 8$; ЛОР-патология — 25%, $n = 7$) и систему мочевыделения (пиелонефрит — 46,4%, $n = 13$). Немаловажную роль в развитии инфекционных осложнений играла очаговая инфекция (21,4%, $n = 6$).

Основными причинами фатального исхода были кардиоваскулярные заболевания в 66,7% случаев ($n = 12$) и отказ от лечения ($n = 5$). Последний факт служит одной из причин смерти больных СД из-за отсутствия эффекта от терапии (большое количество сопутствующих СД заболеваний) либо отказа родственников от помощи больному, либо самотекса при депрессивном состоянии пациента.

Выживаемость пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й была выше, что обусловлено более тяжелыми поражениями сердца при СД, ГЛЖ, осложненной ХНК, нарушениями ритма сердца (табл. 7).

Как видно из табл. 7, до 5 лет на ГД выжили 3/4 (75%) пациентов 1-й группы, тогда как около 1/4 (28,6%) больных 2-й группы умерли до истечения 5 лет. Летальность в течение 1-го года лечения составила 17,6%; 2-летняя выживаемость больных 2-й группы при лечении ГД была вдвое ниже, чем у больных 1-й группы (82,1% против 42,9%).

Диализный возраст умерших больных СД не превышал 2 лет. Из 28 лиц 2-й группы выжили 10 пациентов, которым при успешном лечении ГД и перитонеальным диализом удалось продлить жизнь на 2—3 года (табл. 8).

Данные табл. 8 указывают на то, что продолжительность жизни умерших больных не зависела ни от типа СД, ни от вида лечения. Диализный возраст выживших больных был выше у больных СД типа 2 и достигал $44,3 \pm 9,7$ мес.

При динамическом наблюдении за больными 2-й группы мы обратили внимание на то, что переход от консервативных методов лечения нефропатии к ПЗТ (ГД, ПАПД) является сложным процессом и сопровождается утяжелением соматического и психического состояния больного из-за присоединения мультисистемных поражений. Наши рекомендации по предпочтению того или другого метода лечения строились в соответствии с международными стандартами и сводились к применению методов ПЗТ в зависимости от возможности больницы, удаленности места жительства больного от нашего диализного центра, его возраста, образования, участия семьи, социальной системы поддержки, сопутствующих заболеваний, но окончательный выбор оставался за больным.

Несмотря на некоторые успехи в лечении, в своем исследовании мы отметили, что качество жизни больных с диабетической нефропатией значительно ниже, чем у других групп пациентов. Немаловажную роль в процессе их выживания играли соблюдение режима питания и лечения, степень инвалидизации (в 14,2% случаев у больных диагностированы слепота или ампутация конечности).

Контроль уровня гликемии у больных СД, находящихся на лечении ГД, достаточно сложен из-за их гиподинамии, нарушения питания, гастропареза. Достаточно высок риск гипогликемии. Адекватное лечение методами ПЗТ позволило нам улучшить метаболический контроль (среднесуточная концентрация глюкозы в крови поддерживалась в пределах $8,5 \pm 1,1$ ммоль/л), уменьшить процессы катаболизма, снизить риск возникновения случаев гипо- и гипергликемии.

Формирование сосудистого доступа у больных с диабетической нефропатией мы старались выполнить как можно раньше при уровне клубочковой фильтрации в пределах 15—20 мл/мин. При наличии серьезных сосудистых осложнений, что приводило к невозможности сформировать сосудистый доступ (артериовенозную фистулу), мы отдавали предпочтение ПАПД. ПЗТ у больных СД

Таблица 8

Диализный возраст больных с диабетической нефропатией

Показатель	Выжившие больные ($n = 10$)	Умершие больные ($n = 18$)
Диализный возраст, мес	$32,5 \pm 6,4$	$19,1 \pm 3,0$
Диализный возраст у больных на лечении ГД, мес	$38,3 \pm 8,5$ ($n = 7$; 4*, 3**)	$19,9 \pm 4,6$ ($n = 10$; 3*, 7**)
Диализный возраст у больных на лечении перитонеальным диализом, мес	$19,0 \pm 7,8$ ($n = 3$; 3*, 0**)	$18,1 \pm 4,7$ ($n = 8$; 7*, 1**)
Диализный возраст СД типа 1, мес	$27,5 \pm 7,3$	$15,6 \pm 3,3$
Диализный возраст СД типа 2, мес	$44,3 \pm 9,7$	$23,5 \pm 5,6$

Примечание. * СД типа 1 — возраст $31,7 \pm 1,4$ года, ** СД типа 2 — возраст $56,7 \pm 2,2$ года.

начинали при уровне клубочковой фильтрации 10–15 мл/мин.

Лечение больных на ГД сводилось к контролю АД (не выше 130/85 мм рт. ст.), лечение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений со стороны органов зрения (4-кратное в год наблюдение у офтальмолога), тяжелой полиневропатии, коррекции дислипидемии, анемии (гематокрит не ниже 30%), кальций-фосфорного обмена.

Для предупреждения приступов стенокардии мы использовали увлажненный кислород, нитроглицериновую мазь за 1 ч до начала сеанса ГД. АД, возникающую в течение процедуры у более чем половины больных, корректировали приемом ингибиторов АПФ или блокаторами кальциевых каналов в начале или в течение сеанса ГД.

Во избежание возникновения эпизодов диализной гипотензии мы использовали по показаниям агрессивные методы (гемодиализация), длительные и частые сеансы ГД, изолированную ультрафильтрацию, моделирование уровня натрия в диализной жидкости при неизменной и невысокой (550 ± 50 мл/ч) скорости ультрафильтрации, регулирование температуры диализата или мониторинг температуры крови, бикарбонатный концентрат и дозирование содержания глюкозы в диализирующем растворе, симпатомиметики.

Выводы

1. Среди факторов, отягощающих прогноз и ухудшающих качество жизни больных с диабетической нефропатией и способствующих развитию фатального исхода, главное место занимают АГ или, наоборот, артериальная гипотензия, дисфункция миокарда, возрастание ГЛЖ, завершающейся эксцентрическим ремоделированием миокарда и развитием хронической сердечной недостаточности;

проявления кардиоваскулярной дисциркуляции, дислипидемический синдром, сигнализирующий о прогрессировании атеросклероза коронарных артерий и аорты, приводящем к гемодинамическим и метаболическим нарушениям гомеостаза во время сеанса ГД. Снижается напряженность иммунитета и развиваются инфекционные поражения органов дыхания и пищеварения.

2. Кардиоваскулярные заболевания у больных с диабетической нефропатией являются прогностически неблагоприятными факторами, приводящими в тяжелых случаях к внезапной коронарной смерти или гибели в результате ХНК.

3. Индивидуальный подход к лечению больных СД позволяет оптимизировать проведение программной ГД и продлить срок жизни пациентов на 4–5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воинов В. А. // Эфферент. тер. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 18–23.
2. Мухин Н. А., Шестакова М. В. // Диабетическая нефропатия: Руководство для врачей / Под ред. И. Е. Тареевой. — М., 2000. — С. 448–453.
3. Томилина Н. А. // Практич. нефрол. — 1998. — № 1. — С. 4–13.
4. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 7, № 1 (Приложение). — С. 3–16.
5. Foley R. N., Parfrey P. S., Harnett J. D. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1996. — Vol. 7. — P. 728–736.
6. Friedman E. A. // Handbook of Dialysis / Eds J. T. Daugirdas, T. S. Ing. — 2nd Ed. — Boston, 1994. — P. 590–598.
7. Friedman E. A., Miles A. M. V. // Replacement of Renal Function by Dialysis / Ed. J. F. Winchester. — Boston; London, 1996. — P. 1059–1077.
8. Miles A. M. V., Friedman E. A. // Principles and Practice of Dialysis / Ed. W. L. Henrich. — Baltimore, 1994. — P. 361–374.
9. Straumann E., Meyer B., Mistell M. et al. // Br. Heart J. — 1992. — Vol. 67. — P. 236–239.

Поступила 28.03.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-092:612.017.1]-039.36-078.33

И. В. Кононенко, С. А. Прокофьев, О. М. Смирнова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ β -КЛЕТОК, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У БОЛЬНЫХ С МЕДЛЕННО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ АУТОИММУННЫМ ДИАБЕТОМ ВЗРОСЛЫХ

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

Настоящая статья посвящена проблеме диагностики медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (LADA). Целью исследования явились оценка функциональной активности β -клеток, определение иммунологических и клинико-биохимических особенностей у больных LADA. Было обследовано 58 больных с изначальным диагнозом СД типа 2. По результатам иммунологического исследования, включавшего в себя определение аутоантител к цитоплазматическому антигену (ICA), изоформе глутаматдекарбоксилазы с мол. массой 65 000 (GAD), к инсулину пациенты были разделены на 2 группы: с положительными и отрицательными аутоантителами. В каждой группе проводили анализ клинических и биохимических показателей, включающий определение возраста дебюта заболевания, индекса массы тела, HbA_{1c} , уровня холестерина и триглицеридов, частоты встречаемости артериальной гипертензии, ИБС, диабетической ретинопатии. У 13 больных с положительными аутоантителами с длительностью заболевания не более 5 лет, не получающих инсулин, для оценки секреторной функции β -клеток был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы с дальнейшим определением показателей инсулина и C-пептида в ходе пробы. Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

1. Аутоантитела к GAD и ICA, а не клинические и биохимические характеристики являются основными маркерами медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых.

2. Пациенты с LADA составляют группу высокого риска развития инсулинопотребности. Снижение секреции инсулина выявляется уже в первые годы заболевания при проведении ОГТТ. При этом часть больных имеют черты метаболического синдрома и, по всей видимости, периферическую инсулинорезистентность.

Ключевые слова: сахарный диабет, иммунология.

The paper deals with the diagnosis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). The study was undertaken to evaluate the functional activity of β -cells, to define immunological and clinicobiochemical features in patients with LADA. Fifty-eight patients with the primary diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM). According to the results of the immunological study involving the determination of autoantibodies to cytoplasmic antigen (ICA), the isoform of glutamate decarboxylase with a molecular mass of 6500 (GAD), to insulin (IA), the patients were divided into 2 groups: 1) those with positive autoantibodies and 2) those with negative autoantibodies. In each group, the clinical and biochemical parameters, including the age at the onset of the disease, body-mass index, HbA_{1c}, the levels of cholesterol and triglycerides, the incidence of arterial hypertension, coronary heart disease, diabetic retinopathy, were analyzed. To evaluate the secretory function of β -cells, 13 patients who had positive autoantibodies and a history of the disease of not more 5 years, and did not receive insulin performed an oral glucose tolerance test (OGTT) using 75 g of glucose; the levels of insulin and C-peptide were measured during the test. The findings have lead to the following conclusions:

1. Autoantibodies to GAD and ICA, rather than clinical and biochemical characteristics, are the main basic markers of latent autoimmune diabetes in adults.

2. Patients with LADA form a group at high risk for insulin uptake.

3. Decreased insulin secretion is revealed just in the first years of the disease when OGTT is carried out. With this, some patients have signs of the metabolic syndrome and, to all appearances, peripheral insulin resistance.

Key words: diabetes mellitus, immunology.

Сахарный диабет (СД) типа 1, аутоиммунный диабет во взрослой популяции может быть представлен в виде 2 клинических форм: с быстрым развитием аутоиммунной деструкции β -клеток и клинической картиной, характерной для юношеского СД, и как медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (LADA) [4]. Юношеский вариант течения СД типа 1, как правило, не вызывает диагностических трудностей и может встречаться во всех возрастных группах. Диагностика LADA-диабета на начальных этапах заболевания остается проблематичной. По данным P. Zimmet [12], аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), к цитоплазматическому антигену β -клеток (ICA), к инсулину (IAA) наряду со снижением базального и стимулированного уровня С-пептида являются основными диагностическими маркерами LADA. Данные антитела встречаются у 85–90% больных с юношеской формой СД типа 1. При СД типа 2 прогностическая значимость данных аутоантител в развитии инсулинзависимости была показана в ходе многих исследований [8, 10]. На практике вопрос о возможном наличии медленно прогрессирующей аутоиммунной деструкции β -клеток у больных с СД типа 2 возникает при отсутствии эффекта от приема пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и развитии инсулинопотребности в сравнительно короткие для СД типа 2 сроки — от 1 до 6 лет от момента постановки диагноза. Схожесть клинической картины дебюта LADA и СД типа 2 затрудняет выделение больных с LADA в дебюте заболевания, до развития инсулинопотребности, что чрезвычайно важно для выбора правильной патогенетической тактики лечения, которая должна быть направлена на сохранение секреторных возможностей β -клеток.

Целью настоящего исследования явились оценка функциональной активности β -клеток, определение иммунологических и клинко-биохимических особенностей у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых, что позволило бы проводить своевременную диагностику LADA-диабета.

Материалы и методы

Обследовано 58 пациентов с диагнозом СД типа 2, имеющих те или иные черты, не типичные для СД типа 2 (нормальную или сниженную массу тела, значительное снижение массы тела в дебюте заболевания, дебют заболевания от 35 до 45 лет, резистентность к ПССП). Диагноз СД типа 2 был поставлен ранее при амбулаторном обследовании, на основании клинической картины и лабораторных данных. Так, все пациенты имели возраст дебюта заболевания старше 35 лет, отсутствие состояния кетоацидоза в анамнезе и как минимум в течение 6 мес находились на диете или получали ПССП. К моменту обследования часть больных были переведены на инсулинотерапию. Для диагностики LADA всем пациентам было проведено иммунологическое обследование, включающее в себя определение аутоантител к следующим антигенам β -клеток: к цитоплазматическому антигену (ICA), изоформе глутаматдекарбоксилазы с мол. массой 65 000 (GAD), к инсулину (IAA), иммуноферментным методом с использованием наборов Isletest-GAD, Isletest-ICA фирмы "Biomera". Значения условных единиц аутоантител к GAD более 1,05 расценивали как положительные, от 1–1,05 — как сомнительные, менее 1,0 — как отрицательные. Определение антител к ICA имело качественный характер. Значения условных единиц аутоантител к инсулину более 5 расценивали как положительные.

Клиническое и биохимическое исследование включало в себя определение возраста на момент дебюта заболевания, индекса массы тела — ИМТ (в кг/м²), изменение массы тела в дебюте заболевания, уровень гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), наличие диабетической ретинопатии, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии. ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² оценивали как избыточную массу тела, выше 30 кг/м² — как ожирение. Всем больным проводили определение базального уровня С-пептида. У 13 больных с положительными аутоантителами и длительностью заболевания до 5 лет, получающих ПССП, для оценки секреции β -клеток был проведен пероральный глюкозотолер-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп больных СД с положительными (АТ+) и отрицательными (АТ-) аутоантителами с длительностью заболевания не более 5 лет

Группа больных	Число больных	Возраст дебюта, годы	Возраст при обследовании, годы	Нб А _{1с} , %	ИМТ, кг/м ²
АТ+	31	47,5 ± 9,69	48,9 ± 9,87	8,8 ± 2,27	25,9 ± 6,1
АТ-	17	46,8 ± 7,03	48,7 ± 6,9	7,27 ± 1,24	27,5 ± 4,2

рантный тест (ОГГТ), в ходе которого определяли значения инсулина на 0, 30, 60, 90, 120, 180-й минуте теста и С-пептида на 0, 60, 120-й минуте теста иммуноферментным методом (DISL, США). Нормальные показатели инсулина натощак составляют 2,1–30,8 мкЕд/мл, С-пептида натощак — 1,1–3,2 нг/мл.

Данные в тексте статьи представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, а σ — стандартное отклонение.

Результаты

На основании результатов иммунологического анализа пациенты с направительным диагнозом СД типа 2 были разделены на 2 группы: 40 человек с положительными аутоантителами (имеющие хотя бы 1 из 3 видов аутоантител) и 17 пациентов с отрицательными результатами; 1 результат был расценен как сомнительный. В группе больных с положительными аутоантителами (40 пациентов: 19 женщин и 21 мужчина) в большинстве случаев определялись антитела к GAD (24 случая) со средним значением условных единиц $1,78 \pm 1,66$, реже — к ICA (9 случаев). Аутоантитела только к инсулину наблюдались у 2 больных (не получавших никогда ранее инсулин). У 5 пациентов наблюдалась комбинация аутоантител: у 4 — комбинация GAD + ICA и у 1 — GAD + IAA.

В зависимости от длительности заболевания пациенты с положительными аутоантителами были разделены на 2 подгруппы: с длительностью заболевания от 6 мес до 5 лет (31 человек) и от 8 до 16 лет — 9 человек. Обнаружение аутоантител у пациентов с длительностью заболевания более 8 лет, возможно, также указывает на присутствие у них аутоиммунных механизмов снижения секреции β -клеток [3]. При этом 5 из них переведены на инсулинотерапию в сроки от 8 до 15 лет от начала заболевания. Основной причиной перевода на инсулинотерапию послужили отсутствие эффекта от ПССП и декомпенсация СД. Обращает на себя внимание относительно молодой возраст дебюта

заболевания в этой группе ($42,3 \pm 8,09$ года) и ИМТ $27,04 \pm 2,79$ кг/м².

При анализе группы больных с положительными аутоантителами с длительностью заболевания не более 5 лет (31 человек) оказалось, что данная группа больных по своим возрастным характеристикам очень близка группе больных с отрицательными антителами, имеющей такую же длительность заболевания. Последняя, по всей видимости, представляет собой группу больных с типичным СД типа 2. Клиническая характеристика обеих групп приведена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, больные обеих групп имели одинаковые возраст дебюта заболевания и возраст на момент обследования. ИМТ был несколько ниже в группе больных с положительными аутоантителами ($25,9 \pm 6,1$ и $27,5 \pm 4,2$ кг/м² соответственно). При этом у 11 (35,5%) пациентов отмечалось значительное снижение массы тела в дебюте заболевания от 5 до 40 кг, в среднем на 14,36 кг. Также в этой группе наблюдалось более высокое значение Нб А_{1с} ($8,8 \pm 2,27\%$), что отражает декомпенсацию углеводного обмена. Основная часть пациентов с положительными аутоантителами на момент обследования получали ПССП, но 7 (22,5%) больных были переведены на инсулинотерапию. В группе больных с отрицательными аутоантителами все больные получали ПССП. Здесь также у 3 (17,6%) пациентов наблюдалось снижение массы тела в дебюте заболевания от 3 до 17 кг.

Также мы проанализировали наличие компонентов метаболического синдрома, диабетической ретинопатии и ИБС в обеих группах (табл. 2).

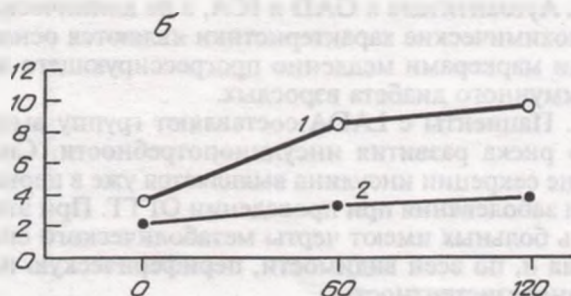
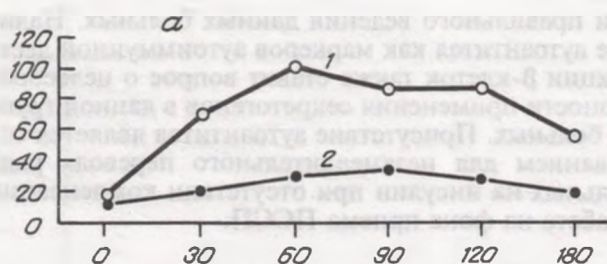
Диагнозы ИБС и артериальной гипертензии были поставлены ранее при амбулаторном и стационарном обследовании больных на основании клинической картины и данных ЭКГ, ЭхоКГ. У части больных диагноз артериальной гипертензии поставлен впервые.

В связи с тем что не наблюдалось значимых клинических различий между группами больных с положительными и отрицательными аутоантителами, представляло интерес оценить функциональное состояние β -клеток у больных с положительными аутоантителами в первые годы заболевания до развития клинической инсулинопотребности. Для оценки секреторной функции β -клеток у 13 больных с положительными аутоантителами с длительностью заболевания не более 5 лет, не получающих инсулин, был проведен ОГГТ с 75 г глюкозы и забором крови для определения инсулина и С-пептида. Оценку полученных результатов проводили в сравнении с данными литературы, характеризующими инсулиновую реакцию на пероральную нагрузку глюкозой у здоровых лиц.

Таблица 2

Частота выявления (в %) некоторых компонентов метаболического синдрома, диабетической ретинопатии и ИБС в выделенных группах больных с положительными (АТ+) и отрицательными (АТ-) аутоантителами с длительностью заболевания не более 5 лет

Группа больных	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Артериальная гипертензия, %	Избыточная масса тела, %	Ожирение, %	ИБС, %	Диабетическая ретинопатия, %
АТ+	5,1 ± 1,43	1,6 ± 3,32	38,7	70	13,3	9,5	16,1
АТ-	4,73 ± 1,9	1,97 ± 2,0	47	73	20	23,5	11,7



Кривые секреции инсулина (а) и С-пептида (б) в зависимости от типа секреторного ответа при проведении ОГТТ (75 г глюкозы) у больных СД с положительными аутоантителами с длительностью заболевания до 5 лет, получающих ПССП.

По осям ординат: а — концентрация инсулина (в мкЕд/мл); б — концентрация С-пептида (в нг/мл); по осям абсцисс — время (в мин).
1 — гиперсекреторный ответ; 2 — гипосекреторный ответ.

Анализ полученных кривых показал запаздывание раннего выброса инсулина, что приводит к гипергликемии и вторичному повышению уровня инсулина на поздних стадиях таким образом, что максимальный пик секреции инсулина ($\text{Инс}_{\text{макс}}$) приходился на 60–90-ю минуту теста. Кривые описывали постепенно нарастающую концентрацию инсулина к 60–90–120-й минуте теста, лишь к 180-й минуте наблюдалась тенденция к снижению секреции инсулина. У 3 больных соотношение $\text{Инс}_{\text{макс}}/\text{Инс}_0$ составило 5,6, у остальных пациентов — 3,1. У 3 из них соотношение $\text{Инс}_{\text{макс}}/\text{Инс}_0$ было менее 3,0. По данным проведенных ранее исследований [1], в ходе ОГТТ у здоровых добровольцев максимальный пик секреции инсулина отмечен на 30-й минуте теста ($\text{Инс}_{30}/\text{Инс}_0 = 5,16$), далее наблюдалось плавное снижение концентрации инсулина, достигающее на 120–180-й минуте практически исходных значений. Соотношение $\text{Инс}_{60}/\text{Инс}_0$ составило 3,59. Наблюдаемое нами соотношение $\text{Инс}_{\text{макс}}/\text{Инс}_0 = 3,1$ было расценено как гипосекреторный ответ (см. рисунок, а; табл. 3).

Кривые секреции С-пептида в общих чертах повторяли кривые секреции инсулина. На основании степени увеличения секреции С-пептида в ходе теста настоящая группа была разделена на 2 подгруппы: 6 человек, у которых отношение $\text{С-пептид}_{\text{макс}}/\text{С-пептид}_{\text{исх}}$ составляло менее 2,1 (в среднем 1,85) и 7 человек, у которых отношение $\text{С-пептид}_{\text{макс}}/\text{С-пептид}_{\text{исх}}$ более 2,1 (в среднем 2,77). У здоровых доноров [2] концентрация С-пептида после приема глюкозы достигает максимума через 60–90 мин, превышая в 4–5 раз исходное значение. Затем концентрация С-пептида уменьшается до 180-й минуты, однако даже через 3 ч его уровень остается более высоким, чем до стимуляции. Наблю-

Таблица 3

Средние показатели секреции инсулина в зависимости от типа секреторного ответа при проведении ОГТТ (75 г глюкозы) у больных СД с положительными аутоантителами с длительностью заболевания до 5 лет, получающих ПССП ($M \pm \sigma$)

Тип секреторного ответа	Инсулин, мкЕд/мл					
	минуты ОГТТ					
	0-я	30-я	60-я	90-я	120-я	180-я
Гиперсекреторный ($n = 3$)	17,07	68,17	98,63	85,13	85,9	54,35
Гипосекреторный ($n = 10$)	10,53	19,29	28,22	33,03	26,21	18,16

даемое нами соотношение $\text{С-пептид}_{\text{макс}}/\text{С-пептид}_{\text{исх}}$ менее 2,1 было расценено как гипосекреторный ответ, что свидетельствует об относительной секреторной недостаточности (см. рисунок, б; табл. 4). При этом соотношение $\text{С-пептид}_{\text{макс}}/\text{С-пептид}_{\text{исх}}$ менее 2,1 наблюдалось также у тех больных, у которых при анализе секреции инсулина не наблюдалось снижения стимулированной секреции инсулина. Данное наблюдение может свидетельствовать о снижении выработки именно зрелого инсулина. Отсутствие тенденции к снижению концентрации С-пептида на 120-й минуте теста, наблюдаемое во 2-й подгруппе, свидетельствует об относительном гиперсекреторном типе секреции.

Обсуждение

Согласно определению Р. Zimmet, выделенную группу больных с положительными аутоантителами и клиническими чертами СД типа 2 следует рассматривать как пациентов с LADA. Основной особенностью LADA является раннее, в течение 0,5–6 лет, развитие инсулинопотребности вследствие аутоиммунной деструкции β -клеток [5, 11]. Анализ выделенной группы показал, что уже 22,5% больных в течение первых 5 лет заболевания была назначена инсулинотерапия из-за неэффективности ПССП. ОГТТ, проведенный у больных этой же группы, получающих ПССП, показал не только нарушение ритма секреции, но и снижение стимулированной секреции инсулина в ответ на глюкозу. Наличие маркеров аутоиммунного процесса указывает на то, что настоящий относительный дефицит инсулина связан с аутоиммунной деструкцией β -клеток и позволяет говорить о наличии именно аутоиммунного медленно прогрессирующего СД.

При анализе групп пациентов с LADA и с типичным СД типа 2 с одинаковой длительностью за-

Таблица 4

Средние показатели секреции С-пептида в зависимости от типа секреторного ответа при проведении ОГТТ (75 г глюкозы) у больных СД с положительными аутоантителами с длительностью заболевания до 5 лет, получающих ПССП ($M \pm \sigma$)

Тип секреторного ответа	С-пептид, нг/мл		
	минуты ОГТТ		
	0-я	60-я	120-я
Гиперсекреторный ($n = 7$)	$3,44 \pm 1,1$	$8,44 \pm 3,96$	$9,53 \pm 2,88$
Гипосекреторный ($n = 6$)	$2,12 \pm 0,44$	$3,27 \pm 1,24$	$3,72 \pm 1,51$

болевания и возрастом на момент дебюта заболевания значимых клинических и биохимических различий, на основании которых можно было бы выделить пациентов с LADA, получено не было. И только проведение иммунологического анализа с определением аутоантител к GAD, ICA и инсулину позволило выделить пациентов с высокой вероятностью развития инсулинопотребности. При этом в некоторых случаях обнаружение аутоантител послужило веским доводом для перевода пациентов на инсулинотерапию, в том числе и в группе с длительностью заболевания более 8 лет.

Следует отметить, что в большинстве случаев определялись аутоантитела к GAD (60%), несколько реже — к ICA (22,5%). Комбинация аутоантител наблюдалась всего в 12,5% случаев. Настоящее наблюдение совпадает с данными литературы и указывает на высокую значимость аутоантител к GAD и ICA в диагностике LADA [6].

Оценка компонентов метаболического синдрома у больных с LADA и СД типа 2, имеющих одинаковые возрастные характеристики, показала, что артериальная гипертензия и ожирение значительно чаще наблюдались у больных с СД типа 2. У них же диагноз ИБС был зарегистрирован в большем проценте случаев. Однако средние показатели ХС и ТГ практически не различались в обеих группах. Доля больных с избыточной массой тела была одинакова в обеих группах, следовательно, избыточная масса тела и даже ожирение не являются факторами, включающими наличие LADA-диабета [7]. Однако в целом пациенты с LADA имели более низкий ИМТ.

Наличие компонентов метаболического синдрома, а также наблюдаемый у части пациентов относительный гиперсекреторный тип кривой (вследствие запаздывания инсулиновой реакции и отсутствия снижения уровня инсулина к 120-й и 180-й минутам теста), возможно, указывают на наличие инсулинорезистентности у части больных LADA. Согласно результатам ряда исследований, полученным при проведении clamp-метода, пациенты с LADA имеют такую же периферическую чувствительность к инсулину, как и больные с СД типа 2 [9].

Учитывая различные патогенетические механизмы развития LADA и СД типа 2, своевременная диагностика LADA-диабета уже в дебюте заболевания чрезвычайно важна для выбора патогенетиче-

ски правильного ведения данных больных. Наличие аутоантител как маркеров аутоиммунной деструкции β -клеток также ставит вопрос о целесообразности применения секретогенов в данной группе больных. Присутствие аутоантител является основанием для незамедлительного перевода ряда больных на инсулин при отсутствии компенсации диабета на фоне приема ПССП.

Выводы

1. Аутоантитела к GAD и ICA, а не клинические и биохимические характеристики являются основными маркерами медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых.

2. Пациенты с LADA составляют группу высокого риска развития инсулинопотребности. Снижение секреции инсулина выявляется уже в первые годы заболевания при проведении ОГТТ. При этом часть больных имеет черты метаболического синдрома и, по всей видимости, периферическую инсулинорезистентность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова И. М. Изучение качественного состава иммунореактивного инсулина у больных с впервые выявленным сахарным диабетом с нормальной массой тела и ожирением: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
2. Ткачева Г. А., Балаболкин М. И., Ларичева И. П. Радиомунохимические методы исследования. — М., 1983.
3. Borg H., Gottsater A. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1754–1762.
4. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. — Geneva, 1999.
5. Humphrey A. R., McCarty D. J. et al. // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15, N 2. — P. 113–119.
6. Juneja R., Hirsch I. B., Naik R. G. et al. // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50, N 2. — P. 1008–1013.
7. Lohmann T., Kellner K. et al. // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44. — P. 1005–1010.
8. Riley M. D., McCarty D. J. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1995. — Vol. 29. — P. 27–35.
9. Tripathy D., Carlsson A.-L. et al. // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43. — P. 1476–1483.
10. Turner R., Stratton I. et al. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 1288–1293.
11. Zimmet P., Tuomi T. et al. // *Diabet. Med.* — 1994. — Vol. 11. — P. 299–303.
12. Zimmet P., Turner R., McCarty D. et al. // *Diabetes Care*. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 59–64.

Поступила 28.10.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.272.4.03:616-008.9].036.8

А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, А. Л. Целиковская

ВЛИЯНИЕ КСЕНИКАЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последилового образования Минздрава РФ, Москва

Качество жизни (КЖ) — многогранное понятие, под которым подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, психическим и социальным состоянием. КЖ является показателем, зависящим от степени тяжести заболевания, от воздействия лечебных мероприятий и отражающим субъективную оценку своего состояния в результате лечения или воздействия болезни. Оценка КЖ произведена у 60 пациентов с метаболическим синдромом исходно и через 24 нед терапии ксеникалом в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой. В результате проведенного исследования был выявлен низкий уровень КЖ пациентов, значительно повышающийся после комплексной терапии ксеникалом и гипокалорийной диетой.

Ключевые слова: качество жизни, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет.

Life quality (LQ) is a multifaceted concept that implies how a human being satisfies his/her physical, mental, and social state. LQ is an indicator that depends on the severity of disease, on therapeutic exposures and reflects his/her subjective assessment of the status during treatment or disease. Life quality was assessed in 60 patients with the metabolic syndrome before and 24 weeks after xenical therapy in combination with a moderate low-calorie diet. The study has revealed that the patients have a low life quality that greatly increases after a complex therapy with xenical and a low-calorie diet.

Key words: *life quality, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus.*

Ожирение, особенно его абдоминальная форма, является центральным звеном в патогенезе метаболического синдрома (МС), что было показано в 1989 г. Капланом [7]. К другим компонентам МС принято относить дислипидемию (ДЛ), артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет типа 2 (СД2), которые, по данным многочисленных исследований, ведут к ранней инвалидизации и в значительной степени влияют на уровень качества жизни (КЖ) пациентов [3–6]. У таких пациентов уже на начальных этапах заболевания ухудшаются как соматические показатели здоровья, так и субъективная оценка своего состояния.

Понятие, которое отражает не только состояние здоровья больного, а также уровень его функционирования, социального и психологического благополучия, принято называть КЖ [2]. Поэтому при оценке тяжести заболевания и выборе методов терапии необходимо опираться не только на соматические показатели, но и на критерии КЖ. В практических целях выделяют медицинскую составляющую КЖ — так называемое относящееся к здоровью КЖ, которое в англоязычных работах обозначается как HRQOL — health related quality of life [1].

Оценка КЖ является перспективным направлением медицины, которое позволяет точнее оценивать нарушения в состоянии здоровья пациентов, выбирать наиболее рациональный метод лечения, а также оценивать его ожидаемые результаты по показателям, которые находятся на стыке объективных методов и субъективной точки зрения пациента. В истории развития КЖ выделяют 3 ключевых периода. Первый, начальный, относится к 1950–1960 гг., когда были сделаны первые попытки оценки КЖ. Второй период относится к середине 1980-х годов, когда были разработаны основные методические принципы оценки КЖ больных с различными заболеваниями. Наконец, третий этап характеризуется широким применением методик оценки КЖ как независимых дополнительных методов оценки состояния больных при проведении рандомизированных клинических исследований.

Для того, чтобы более полно охарактеризовать степень функциональных возможностей пациента, выраженность симптомов заболевания и уровень психосоциальной адаптации к заболеванию, необходимо применение методик, отражающих непосредственное влияние заболевания и(или) его симптомов на КЖ, и методик, отражающих уровень общего благополучия пациента. В первом случае говорят о "болезньспецифических" методиках, а во втором — об "общих" методиках оценки КЖ [2].

Из общих методик в настоящее время для оценки КЖ чаще всего используют "Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey" (SF-36); "Sickness Impact Profile" (SIP); "Nottingham Health

Profile" (NHP); "Quality of Well-Being Scale" (QWB); "Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project Charts" (COOP); "Health Utilities Index" (HUI); "EuroQol Instrument" (EQ-5D) [2].

По нашему мнению, из всех доступных общих методик оценки КЖ методика Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), созданная в США для оценки степени функционирования и благополучия в сфере страхования здоровья и широко применяемая для исследования КЖ у различных групп пациентов, является наиболее эффективной и подходящей для больных с МС. Эта методика была тщательно валидизирована при обследовании лиц, относящихся к различным популяциям. Популярность данной методики подтверждается рядом работ, посвященных установлению валидности версий SF-36, переведенных на разные языки: французский, немецкий, итальянский, испанский, датский, японский, китайский и русский.

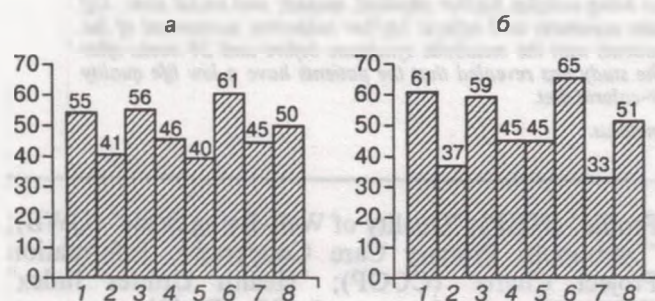
Учитывая, что пациенты с МС имеют целый комплекс нарушений, влияющих на их КЖ, целью нашей работы явилось проведение оценки КЖ у пациентов с МС с помощью общей методики SF-36, а также изучение влияния препарата "Орлистат" (Ксеникал®, "Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд.", Швейцария) в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой на КЖ больных с МС.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациентов (26 мужчин и 34 женщины) с ИМТ более 30 кг/м², мягкой и умеренной АГ, дислипидемией, НТГ и СД2. Средний возраст пациентов составил $48,2 \pm 10,5$ года, средняя продолжительность ожи-

Таблица 1
Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

Число пунктов	36
Число шкал	8
Шкалы	1. Физическое функционирование 2. Рольевые ограничения вследствие физических проблем 3. Физические боли 4. Восприятие общего состояния здоровья 5. Энергичность/жизнеспособность 6. Социальное функционирование 7. Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем 8. Психическое здоровье
Способ ответов на вопросы	Шкала Ликера
Способ заполнения	Заполнение пациентом
Типы показателя	Раздельные показатели каждой из шкал



Результаты оценки КЖ, полученные у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп, исходно.

1 — физическое функционирование; 2 — ролевые ограничения вследствие физических проблем; 3 — физические боли; 4 — восприятие общего состояния здоровья; 5 — энергичность/жизнеспособность; 6 — социальное функционирование; 7 — ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем; 8 — психическое здоровье.

рения — $14,1 \pm 7,2$ года, средняя продолжительность СД — $2,7 \pm 2,4$ года. Пациенты, включенные в исследование, были распределены на 2 группы: 1-ю составили 30 человек, которым назначали Ксеникал® в дозе 120 мг 3 раза в сутки в течение 24 нед, 2-ю (контрольную) — 30 пациентов, которым назначали только умеренно гипокалорийную диету в течение 24 нед. Пациенты прошли обучение в центре по профилактике и лечению ожирения по структурированной программе, разработанной для больных с избыточной массой тела и сопутствующими метаболическими нарушениями.

Оценку КЖ проводили с помощью общей методики SF-36. Анкета SF-36 содержит 36 вопросов, охватывающих 8 категорий КЖ (табл. 1).

В результате проведенных расчетов получают показатели КЖ, имеющие значения от 0 до 100, более высокий показатель указывает на более высокий уровень КЖ.

Параллельно с оценкой КЖ определяли объективные показатели здоровья. При анализе антропометрических данных использовали традиционные показатели, такие как рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). ИМТ подсчитывали по формуле масса тела (в кг)/рост (в м²). Содержание жировой ткани определяли с помощью анализатора жировых отложений в организме OMRON BF302 (метод основан на биоэлектрическом сопротивлении тканей).

Уровень АД определяли методом 24-часового мониторингирования на оборудовании немецкой фир-

мы "Ergoline" "Ergoscan 24". Измерение АД проводили осциллометрическим методом с интервалами в 15 мин в дневное время и 30 мин в ночное время. Анализировали средние и максимальные величины систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, ЧСС за день и ночь.

В исследование включали больных с ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) в сочетании с СД2 и НТГ. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГГТ) проводили пациентам с НТГ исходно, через 3 и 6 мес от начала терапии. Пациентам с СД2 измеряли гликемию натощак и постпрандиальную прибором "Аккутренд GC". Степень компенсации углеводного обмена также оценивали по уровню Hb A_{1c} с использованием колориметрического метода жидкостной ионообменной хроматографии под низким давлением на аппарате "Diastat". Уровень С-пептида в сыворотке определяли иммуноферментным методом, используя стандартные наборы "C-PEPTIDE ILMA". Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли калориметрическим ферментным методом, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — методом ультрацентрифугирования после осаждения всех фракций липопротеинов из сыворотки, исключая ЛПВП. ХС липопротеинов низкой плотности — ЛПНП (при уровне ТГ ниже 4,5 ммоль/л) определяли по формуле Friedvald. Результаты исследования обработаны с помощью пакета прикладных программ "Excel-2000", "STATISTICA" V5.5A. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. При параметрическом распределении величин использовали *t*-критерий Стьюдента, при непараметрическом распределении (в частности, оценка КЖ) — метод Вилкоксона и Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов, включенных в исследование, КЖ оценивали исходно и через 24 нед терапии. Оказалось, что у больных с метаболическими нарушениями исходно выявлено значительное снижение КЖ по всем категориям использованного в исследовании опросника SF-36 (см. рисунок).

В результате анализа динамики показателей КЖ у пациентов 1-й группы, принимающих Ксеникал® в сочетании с гипокалорийной диетой, было выяв-

Таблица 2

Результаты оценки КЖ по данным методики SF-36 в исследуемых группах ($M \pm \sigma$)

Шкала	1-я группа (n = 30)		2-я (n = 30)	
	исходно	24-я неделя	исходно	24-я неделя
1. Физическое функционирование	54,8 ± 28,5	82,7 ± 22,7****	61,0 ± 26,0	77,0 ± 17,8
2. Ролевые ограничения вследствие физических проблем	40,8 ± 36,8	77,5 ± 35,5****	36,7 ± 41,3	55,0 ± 44,7
3. Физические боли	56,2 ± 29,7	74,1 ± 26,3**	59,4 ± 24,7	82,2 ± 21,5*
4. Восприятие общего состояния здоровья	46,3 ± 16,9	62,4 ± 20,08***	44,7 ± 18,0	52,9 ± 9,3
5. Энергичность/жизнеспособность	40,3 ± 23,3	61,5 ± 22,3****	45,4 ± 17,2	57,3 ± 12,9*
6. Социальное функционирование	61,1 ± 28,3	80,7 ± 19,9***	64,8 ± 22,8	75,7 ± 15,1
7. Ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем	45,4 ± 41,5	76,6 ± 40,2***	33,1 ± 37,0	57,6 ± 43,6
8. Психическое здоровье	49,7 ± 19,1	66,9 ± 17,1****	50,9 ± 16,7	59,5 ± 11,8*

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$ по сравнению с исходными показателями.

Таблица 3

Корреляции между субъективными и объективными методами обследования

Показатель	ФФ	ФП	ФБ	ВЗ	Э/Ж	СФ	ЭП	ПЗ
Масса тела						$r = -0,36$		
ИМТ	$r = -0,63$		$r = -0,59$			$r = -0,39$	$r = -0,36$	
Масса жировой ткани, %	$r = -0,64$		$r = -0,53$					
Масса жировой ткани, кг						$r = -0,41$	$r = -0,38$	
Нб А _{1с}	$r = -0,52$		$r = -0,52$		$r = -0,68$	$r = -0,55$	$r = -0,54$	
ТГ		$r = -0,66$						
ОХС				$r = -0,65$	$r = -0,34$	$r = -0,64$	$r = -0,36$	$r = -0,4$
ХС ЛПНП		$r = -0,38$		$r = -0,52$	$r = -0,38$	$r = -0,37$	$r = -0,49$	$r = -0,5$
ИА		$r = -0,36$				$r = -0,36$	$r = -0,44$	$r = -0,38$
САД среднее дневное								$r = -0,94$
САД максимальное ночное							$r = -0,97$	
ДАД среднее ночное	$r = -0,97$		$r = -0,90$		$r = -0,97$	$r = -0,97$		
ДАД максимальное ночное								$r = -0,87$

Примечание. $p < 0,05$ для всех показателей; r — коэффициент корреляции. ФФ — физическое функционирование; ФП — ролевые ограничения вследствие физических проблем; ФБ — физические боли; ВЗ — восприятие общего состояния здоровья; Э/Ж — энергичность/жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; ЭП — ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем; ПЗ — психическое здоровье.

лено достоверное улучшение КЖ по всем показателям, тогда как у пациентов 2-й группы, находящихся только на гипокалорийной диете, — лишь по 3 категориям: физические боли, энергичность/жизнеспособность, психическое здоровье.

Наиболее выраженное, достоверное улучшение КЖ ($p < 0,0001$) у пациентов, принимающих Ксеникал®, отмечается по разделам, отражающим физическое функционирование, ролевые ограничения вследствие физических проблем, энергичность/жизнеспособность и психическое здоровье (табл. 2).

Очевидно, что субъективная оценка своего состояния здоровья у пациентов зависит от объективных показателей, таких как масса тела, количество жировой ткани в организме, ИМТ, уровень липидов, АД, что подтверждается полученными нами достоверными отрицательными корреляционными связями между субъективными показателями КЖ в исследуемых группах и объективными методами обследования (табл. 3).

Как видно из табл. 3, выявлены корреляции между субъективными показателями состояния здоровья и объективными данными, такими как гликемия, липиды, АД. С одной стороны, чем хуже становятся объективные данные, тем ниже КЖ больных, с другой — соответственно при компенсации

или улучшения метаболических нарушений уровень КЖ значительно повышается. Это подтверждается положительными результатами объективных методов обследования. Так, у пациентов, принимающих Ксеникал®, масса тела к концу терапии в среднем уменьшилась на $10,8 \pm 7,5$ кг (9,5%), причем снижение массы тела коррелировало ($r = 0,55$; $p < 0,05$) с уменьшением содержания жировой ткани в организме: у пациентов 1-й группы количество жировой ткани к 6-му месяцу терапии уменьшилось на $9,4 \pm 9,2$ кг, во 2-й группе — всего на $2,4 \pm 2,9$ кг. Уменьшение ОТ через 6 мес в 1-й группе произошло в среднем на $8,6 \pm 6,4$ см (7,2%), во 2-й — всего на $3,1 \pm 3,41$ см (3,0%) (табл. 4).

Анализ динамики среднесуточного АД (табл. 5) также свидетельствует об улучшении показателей к концу терапии, причем достоверного снижения АД удалось добиться только у больных, принимающих Ксеникал®. У этих больных снижение средних значений САД и ДАД за день произошло на 5 и 4% соответственно и среднего САД за ночь — на 4%.

При оценке динамики Нб А_{1с} у пациентов, принимающих Ксеникал®, отмечается уменьшение показателя с $8,17 \pm 1,7$ до $6,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,0001$), тогда как во 2-й группе — с $7,54 \pm 0,75$ до $7,04 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). У всех пациентов, включенных в исследование, исходно была выявлена гипер-С-пептиде-

Таблица 4

Данные динамики антропометрических показателей у больных 1-й и 2-й групп ($M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа (n = 30)			2-я группа (n = 30)		
	исходно	12-я неделя	24-я неделя	исходно	12-я неделя	24-я неделя
Масса тела, кг	$114,7 \pm 32,3$	$107,7 \pm 31,5^{***}$	$103,9 \pm 30,5^{***}$	$102,1 \pm 14,5$	$98,1 \pm 14,8^{***}$	$97,3 \pm 14,5^{***}$
ИМТ, кг/м ²	$40,6 \pm 9,2$	$37,7 \pm 9,1^{***}$	$36,6 \pm 8,5^{***}$	$38,3 \pm 7,2$	$37,0 \pm 6,9^{**}$	$36,8 \pm 6,9^{**}$
ОТ, см	$118,5 \pm 20,3$	$111,3 \pm 19,9^{***}$	$110,0 \pm 19,1^{***}$	$112,7 \pm 10,9$	$109,5 \pm 11,6^{**}$	$109,6 \pm 11,4^{**}$
ОТ/ОБ, см	$0,94 \pm 0,06$	$0,90 \pm 0,07^{***}$	$0,89 \pm 0,06^{***}$	$0,93 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,06^{*}$	
Масса жировой ткани, %	$41,3 \pm 10,1$	$39,0 \pm 10,2^{***}$	$37,1 \pm 10,4^{***}$	$41,1 \pm 7,0$	$40,5 \pm 6,9^{**}$	$39,9 \pm 6,6^{**}$
Масса жировой ткани, кг	$48,5 \pm 20,5$	$42,4 \pm 18,6^{***}$	$39,1 \pm 17,0^{***}$	$44,3 \pm 15,8$	$42,7 \pm 16,1^{**}$	$42,0 \pm 16,5^{**}$

Примечание. Здесь и в табл. 5: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями.

Таблица 5

Результаты динамики АД (в мм рт. ст.) в исследуемых группах ($M \pm \sigma$)

АД	1-я группа (n = 10)		2-я группа (n = 10)	
	исходно	24-я неделя	исходно	24-я неделя
САД среднее дневное	148 ± 15	141 ± 12,4***	145 ± 13	143 ± 13
САД среднее ночное	136 ± 28	132 ± 29*	148 ± 19	147 ± 18
САД максимальное дневное	190 ± 18	178 ± 21***	189 ± 14	189 ± 13
САД максимальное ночное	155 ± 32	151 ± 33	170 ± 20	169 ± 19
ДАД среднее дневное	84 ± 12	80 ± 8*	82 ± 8	82 ± 11
ДАД среднее ночное	78 ± 10	74 ± 6	78 ± 6	76 ± 5
ДАД максимальное дневное	114 ± 18	112 ± 21	125 ± 18	126 ± 18
ДАД максимальное ночное	94 ± 17	84 ± 6,7*	94 ± 13	93 ± 12

мия (показатель гиперинсулинемии), однако к концу терапии удалось достоверно ($p < 0,05$) уменьшить уровень С-пептида только у пациентов, принимающих Ксеникал®: С-пептида базального с $4,9 \pm 1,6$ до $3,7 \pm 2,2$ нг/мл, постпрандиального с $6,5 \pm 2,4$ до $4,7 \pm 1,9$ нг/мл. Также у пациентов 1-й группы, принимающих препарат Ксеникал®, произошло снижение ОХС на 15%, ТГ на 28%, ЛПНП на 20% и ИА на 21%.

Таким образом, в нашем исследовании значительное улучшение КЖ у пациентов с МС тесно коррелировало с улучшением всех метаболических показателей.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать применение препарата Ксеникал® в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой как один из эффективных подходов к лечению пациентов с ожирением, СД2, дислипидемией, АГ. Добавление препарата Ксеникал® к умеренно гипокалорийной диете дает преимущества в плане улучшения объективных показателей, что в свою очередь ведет к значительному повышению КЖ таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Г. Ф., Оганов Р. Г. // Тер. арх. — 2001. — Т. 74, № 1. — С. 8—16.
2. Гуляревский С. Р., Орлов В. А., Бенделиани Н. Г. Современная методология качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью: Метод. пособие. — 2000. — С. 1—60.
3. Aaron R. F., Lawrence H. K. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 2117—2128.
4. Anderson P. J., Critchley J. A., Chan J. C. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25, N 12. — P. 1782—1788.
5. Betteridge D. J. // Obesity and Cardiovascular Disease. — London, 1998. — P. 15—17.
6. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 691—695.
7. Kaplan N. M. // Hypertens. Res. — 1996. — Vol. 19. — Suppl. 1. — P. S9—S11.

Поступила 24.06.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.699-02:614.7]-055.1(470.43)

Н. П. Гончаров¹, Г. В. Кацян¹, А. Н. Нижник¹, А. Д. Добрачева¹, Т. Н. Тодуа¹,
А. А. Бритвин¹, Н. И. Вербовая²

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ПОДРОСТКОВ И МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАГРЯЗНЕННОМ ДИОКСИНАМИ РАЙОНЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва¹; Государственный медицинский университет, Самара²

Целью работы являлась оценка потенциального риска повышенного фона диоксинов в г. Чапаевске на репродуктивную функцию подростков в период полового созревания и у взрослых мужчин. Установлено, что у подростков, проживающих в загрязненном районе, проявляется закономерная тенденция к отставанию полового развития по стадиям Таннера по сравнению со сверстниками контрольной группы (школьники Самары). Частота встречаемости крипторхизма, варикоцеле и паховых грыж у мальчиков в Чапаевске в 2—3 раза выше по сравнению со сверстниками из Самары. Различия в уровнях тестостерона у паритетных по стадиям полового развития по Таннеру подростков из загрязненного района и контрольной группы отсутствуют. Однако при этом содержание гонадотропинов у подростков Чапаевска значительно выше, чем в контрольной группе. У мужчин, проживающих в загрязненном районе, при отсутствии отклонений в содержании репродуктивных гормонов резко ухудшается качество спермы, главным образом морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов. У них также выявлено снижение уровня дегидроэпиандростерона-сульфата, повышение уровня кортизола и отношения кортизола к дегидроэпиандростерону-сульфату. Указанные отклонения в балансе кортикостероидов свидетельствуют о нарушении адаптационного гомеостаза, что является одним из механизмов, определяющих потенциальный риск полихлорированных углеводородов на здоровье человека.

Ключевые слова: диоксины, сперматогенез, половые гормоны, половое развитие, дегидроэпиандростерон.

The study was undertaken to assess a potential risk of the elevated levels of dioxins in the town of Chapayevsk on reproductive function in adolescents during sexual maturation and in adults. It was ascertained that there was a regular trend for retarded sexual development by the Tanner stages in the adolescents living in the polluted areas as compared with control individuals of the same age. The incidence of cryptorchidism, varicocele, and inguinal hernias was 2—3 times higher in the boys from Chapayevsk than in those from Samara. However, the level of gonadotropic hormone was much higher in the Chapayevsk adolescents than that in the

control group. Polluted area-living males with normal levels of reproductive hormones showed a drastic deterioration in the quality of sperm, mainly the morphological index with a characteristic reduction of the acrosomal area of the head of spermatozoons. They also displayed a decrease in the levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate and increases in the level of cortisol and in cortisol/DHEA sulfate ratios. The above deviations in the balance of corticosteroids suggest impaired adaptive homeostasis, which is one of the mechanisms responsible for a potential human health risk of polychlorinated hydrocarbons.

Key words: dioxins, spermatogenesis, sex hormones, sexual development, dihydroepiandrosterone.

Обширная группа химических веществ, таких как полихлорированные бифенилы, ДДТ, диоксины, диоксиноподобные соединения, относится к группе эндокринных дисрегуляторов. В последнее время их принято называть гормонально-активными соединениями окружающей среды. Особенно опасны для здоровья человека диоксины — семейство чрезвычайно токсичных полихлорированных углеводов. Одним из их источников является химическая промышленность, использующая хлор. При попадании в окружающую среду они практически не подвергаются биodeградации и, накапливаясь, являются опасными для нашего экологического благополучия. Как показали исследования последних лет, наиболее уязвимы к действию данных химических соединений эндокринная и репродуктивная системы, особенно в ранний пренатальный период, на стадии половой дифференцировки и полового созревания. Согласно экспериментальным данным, эти соединения дают эстрогенный и антиэстрогенный эффект, могут изменять активность ферментных и сигнальных систем, влияя на процессы биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, имитируют действие гормонов, включаются в механизмы эндокринной регуляции, модулируют взаимодействие гормон—рецептор [2–5, 8–10, 13].

Одним из регионов России, наиболее загрязненным диоксинами, является г. Чапаевск Самарской области. Высокие концентрации диоксина обнаружены в почве, питьевой воде, молоке, а также в крови рабочих химического завода в Чапаевске [7]. Это послужило определяющим фактором того, что Чапаевск был выбран нами в качестве модели для изучения возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и мальчиков в критический период пубертатного развития.

Материалы и методы

Обследовано 1525 школьников в возрасте 11–15 лет, проживающих в Чапаевске, и 574 паритетных по возрасту подростков Самары (контрольная группа). Обследование подростков включало в себя антропометрические измерения, определение объема яичек и длины полового члена, скрининг крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи. У 55 мальчиков из Чапаевска в возрасте 11–15 лет и 40 паритетных по возрасту мальчиков контрольной группы из Самары были проведены также исследования гормонального статуса. У 51 мужчины в возрасте 18–69 лет, проживающего в Чапаевске, и 60 паритетных по возрасту здоровых мужчин из экологически благоприятных районов оценивали степень развития наружных половых органов, гормональный статус и сперматогенез.

Содержание лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, тестостерона, кортизола определяли радиоиммунологическими методами с помощью стандартизованных реагентов ВОЗ [12], дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) — радиоиммунологическим методом с применением высокоспецифических антисывороток [1]. Оценку репродуктивного статуса и анализ спермограммы проводили согласно методическим рекомендациям ВОЗ [15].

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов STATISTICA для Windows 95. Нормальность распределения показателей в группах оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Результаты представлены в виде арифметических средних с ошибкой. Достоверность различий показателей между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Связь между различными показателями анализировали методом линейной регрессии.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ данных физического развития подростков выявил достоверное снижение роста и массы тела школьников из Чапаевска по сравнению с подростками из Самары ($p = 0,005$ и $p = 0,01$ соответственно). Крипторхизм, варикоцеле и паховая грыжа у мальчиков в Чапаевске встречались в 1,38, 3,67 и 0,72% случаев по сравнению с 0,5, 1,22 и 0,35% случаев в Самаре.

Результаты определения уровня гормонов у 55 мальчиков из Чапаевска и 40 мальчиков контрольной группы из Самары выявили достоверное снижение уровня тестостерона и повышение уровней гонадотропинов у школьников из загрязненного диоксинами района, а также достоверное снижение объема яичек и размера полового члена (табл. 1). При отсутствии возрастных различий между под-

Таблица 1
Содержание гормонов в периферической крови подростков Чапаевска и Самары ($M \pm m$)

Показатель	Чапаевск	Самара	<i>p</i>
Возраст, годы	12,2 ± 0,2	12,8 ± 0,3	0,137
ИМТ, кг/м ²	18,4 ± 0,5	18,7 ± 0,4	0,882
Стадия полового развития по Таннеру	1,46 ± 0,14	2,4 ± 0,22	0,007
Объем яичек, см ³	4,96 ± 0,6	15 ± 1,9	0,000
Длина полового члена, см	4,1 ± 0,2	6,5 ± 0,4	0,000
Тестостерон, нмоль/л	2,8 ± 0,6	7,1 ± 0,9	0,000
ЛГ, Ед/л	1,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,001
ФСГ, Ед/л	2,3 ± 0,34	0,9 ± 0,06	0,002
Кортизол, нмоль/л	204 ± 13	217 ± 18	0,496
ДГЭА, нмоль/л	7,5 ± 0,7	9,8 ± 0,9	0,057

Таблица 2

Сравнительная характеристика здоровых подростков Чапаевска и Самары в зависимости от стадии полового развития по Таннеру

Показатель	I стадия по Таннеру		p	IV стадия по Таннеру		p
	Чапаевск	Самара		Чапаевск	Самара	
Возраст, годы	11,5 ± 0,2	11,4 ± 0,3	0,826	15 ± 0,6	14,2 ± 0,5	0,314
ИМТ, кг/м ²	19,4 ± 1,3	17,1 ± 0,2	0,094	19,8 ± 1,2	20,4 ± 0,4	0,550
Объем яичек, см ³	3,5 ± 0,4	4,1 ± 0,9	0,608	14,6 ± 2,3	26,2 ± 1,8	0,007
Длина полового члена, см	3,7 ± 0,2	4,5 ± 0,22	0,001	7,4 ± 0,6	8,8 ± 0,3	0,035
Тестостерон, нмоль/л	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,2	0,724	13,5 ± 3,7	13,3 ± 0,9	0,842
ЛГ, Ед/л	1,6 ± 0,3	0,3 ± 0,01	0,014	4,2 ± 0,8	1,7 ± 0,3	0,003
ФСГ, Ед/л	1,7 ± 0,4	0,58 ± 0,09	0,01	7,4 ± 2,1	1,1 ± 0,06	0,003
Кортизол, нмоль/л	177 ± 24	191 ± 27	0,692	220 ± 46	256 ± 37	0,595
ДГЭА, нмоль/л	6,901 ± 1,4	5,7 ± 0,7	0,416	10,7 ± 2,9	11,6 ± 1,1	0,750

ростками из Самары и Чапаевска у последней группы отмечалось выраженное отставание по стадиям полового развития Таннера.

При анализе результатов с учетом стадии полового развития по Таннеру различия в содержании тестостерона между группами исчезают, но сохраняется разница в показателях размера полового члена, уровней гонадотропинов (I стадия полового развития по Таннеру) и дополнительно объема яичек у подростков с IV стадией полового развития по Таннеру (табл. 2).

Таким образом, у мальчиков, проживающих на территории, загрязненной хлорорганическими углеводородами, несмотря на заметное снижение объема яичек, их секреторная функция не нарушается и уровень тестостерона в крови поддерживается в соответствии с возрастной динамикой. Однако повышенный уровень гонадотропинов свидетельствует об определенных нарушениях в системе гипоталамус—гипофиз у этих подростков. Возможно, это связано с действием химических агентов, дающих эстрогеноподобный эффект, под влиянием которых может нарушаться чувствительность механизма обратной связи в системе гипоталамус—гипофиз—гонады, включая нарушения чувствительности семенников к действию гонадотропных гормонов.

Изучение гормонального профиля у мужчин, работающих на химическом заводе и(или) проживающих в Чапаевске, не выявило значимых различий в содержании тестостерона, гонадотропинов и пролактина по сравнению с контрольной группой. В то же время содержание ДГЭА-С у них было достоверно ниже, кортизола — выше и как следствие

повышенное отношение кортизола к ДГЭА-С (табл. 3).

Содержание гормонов не зависело от стажа работы на химическом предприятии. Достоверная обратная зависимость выявлена только для ДГЭА-С ($R = -0,435$; $p = 0,037$) и положительная — для отношения кортизола к ДГЭА-С ($R = 0,427$; $p = 0,038$). Однако эта связь опосредована возрастным фактором. С одной стороны, с возрастом содержание ДГЭА-С закономерно снижается ($R = -0,40$; $p = 0,008$), а с другой — стаж работы тесно коррелирует с возрастом обследованных мужчин ($R = 0,776$; $p = 0,0000$).

Снижение уровня ДГЭА-С у мужчин Чапаевска, по-видимому, отражает неспецифическую реакцию организма на действие неблагоприятных факторов. Повышение уровня кортизола, зафиксированное у мужчин Чапаевска, возможно, связано со стимулирующим эффектом диоксинов на секрецию КРФ, как было показано на модели приматов [11].

Изучение сперматогенеза показало, что у мужчин Чапаевска все исследованные показатели спермограммы, за исключением морфологии, находятся в пределах нормальных значений, рекомендованных ВОЗ (табл. 4). У 92% мужчин, проживающих в Чапаевске, было выявлено аномально низкое процентное содержание нормальных форм сперматозоидов. Среднее содержание нормальных форм сперматозоидов у жителей Чапаевска не превышало 17% по сравнению с 43% в контрольной группе (см. табл. 3). Морфологический анализ строения головки сперматозоидов у мужчин, проживающих на территории Чапаевска, показал резкое увеличение (в 2,5 раза) содержания сперматозоидов с уменьшенной головкой и редуцированной акросомальной областью (см. рисунок). Кроме то-

Таблица 3

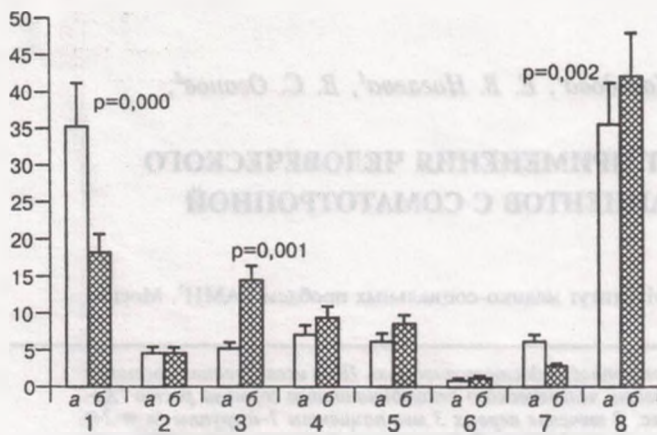
Содержание гормонов в крови мужчин Чапаевска

Показатель	Чапаевск	Контроль	p
Возраст, годы	36,8 ± 2	34,3 ± 2,2	0,107
ЛГ, Ед/л	4,1 ± 0,4	5,1 ± 0,4	0,294
ФСГ, Ед/л	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,273
Пролактин, мЕд/л	206 ± 16	236 ± 16	0,103
Тестостерон, нмоль/л	18 ± 0,9	17 ± 0,8	0,187
Кортизол, нмоль/л	495 ± 21	384 ± 15	0,001
ДГЭА-С, нмоль/л	2567 ± 126	3646 ± 142	0,000
Кортизол/ДГЭА-С (· 100)	23,4 ± 2,5	11,5 ± 0,7	0,0001

Таблица 4

Показатели спермограммы у жителей Чапаевска и лиц контрольной группы

Показатель	Чапаевск	Контроль	p
Объем эякулята, мл	2,6 ± 0,24	2,8 ± 0,2	0,243
pH	7,6 ± 0,04	7,4 ± 0,03	0,004
Концентрация, млн/мл	85,8 ± 9,9	84,0 ± 10,5	0,329
Подвижность (A + B), %	54,1 ± 2,0	62,5 ± 1,4	0,009
Живые, %	69,8 ± 1,9	63,2 ± 1,6	0,01
Морфология, % нормальных форм	16,6 ± 1,4	43,3 ± 1,3	0,000



Содержание (в %) различных форм сперматозоидов у мужчин Чапаевска и лиц контрольной группы.

а — лица контрольной группы; б — мужчины, проживающие в Чапаевске. По оси абсцисс — формы головки сперматозоида: 1 — норма; 2 — большая; 3 — маленькая; 4 — сигаровидная; 5 — грушевидная; 6 — удвоенная; 7 — вакуолизированная; 8 — аморфная.

го, отсутствие акросомальной области наблюдалось и у сперматозоидов с нормальными размерами головки (согласно классификации ВОЗ — аморфные формы сперматозоидов). По остальным категориям морфологических форм головки сперматозоидов достоверные различия между жителями Чапаевска и лицами контрольной группы отсутствовали.

Выраженность морфологических нарушений сперматозоидов не зависела от стажа работы на химических заводах, возраста, ИМТ и содержания исследованных гормонов. В контрольной группе мужчин морфологический индекс находится в прямой линейной зависимости от количества живых сперматозоидов ($R = 0,490$; $p = 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования выявили ряд нарушений репродуктивного и адаптационного гомеостаза у подростков и мужчин, проживающих в Чапаевске. У подростков, проживающих в Чапаевске и родившихся от матерей, проживающих в этих же условиях, нарушается нормальное физическое и половое развитие, проявляется тенденция к повышению частоты встречаемости крипторхизма, варикоцеле, паховых грыж. Вместе с тем содержание тестикулярных и надпочечниковых андрогенов у них сохраняется в пределах возрастных норм и не отличается от показателей подростков контрольной группы, паритетной по стадии полового развития по Таннеру. Однако поддержание возрастной динамики секреторной функции семенников у этих подростков требует, по-видимому, функционального напряжения регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарной системы. Об этом свидетельствует повышенный по сравнению с контролем уровень гонадотропинов у подростков Чапаевска на разных стадиях полового развития. По мере взросления у подростков IV стадии по Таннеру при нормальных показателях тестостерона отставание в размерах яичек и длины полового члена усиливается.

У мужчин репродуктивного возраста, проживающих в загрязненном районе, ухудшается каче-

ство спермы, в первую очередь морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов.

Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой чувствительности процесса сперматогенеза к действию полихлорированных ароматических углеводородов, в частности диоксинов [6, 14]. Можно предположить, что нарушения акросомальной области являются общедоступным биологическим маркером повреждающего действия полихлорированных углеводородов на процесс сперматогенеза.

Выводы

1. У подростков, проживающих в Чапаевске и родившихся от матерей, проживающих в этих же условиях, наблюдается отставание физического и полового развития, проявляется тенденция к повышению частоты встречаемости крипторхизма, варикоцеле, паховых грыж, нарушается возрастная динамика уровней в крови ЛГ и ФСГ.

2. У мужчин репродуктивного возраста, проживающих в загрязненном районе, ухудшается качество спермы, главным образом морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов.

3. Снижение уровня ДГЭА-С, повышение уровня кортизола и отношения кортизола к ДГЭА-С свидетельствуют о нарушении адаптационного гомеостаза, что является одним из механизмов, определяющих потенциальный риск влияния полихлорированных углеводородов на здоровье человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Vorontsov B. I. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Szombathly, 1993. — P. 407–426.
- Gregoraszczuk E. L., Pieko R., Grochowalski A. // Dioxin 2000. — Monterey, 2000. — Vol. 49. — P. 330–333.
- Ingel F., Platonova V., Katosova L. // Chemosphere. — 2001. — Vol. 43. — P. 983–998.
- Kelce W. R., Wilson E. M. // J. Mol. Med. — 1977. — Vol. 75. — P. 198–207.
- Ohsako S., Mijabara Y., Nishimura N. et al. // Toxicol. Sci. — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 132–143.
- Potashnic G., Ben-Aderet N., Israeli R. et al. // Fertil. and Steril. — 1978. — Vol. 30. — P. 444–447.
- Revich B., Acsel E., Ushakova Y. et al. // Chemosphere. — 2001. — Vol. 43. — P. 951–966.
- Rune G. M., de Souza P., Krowke R. et al. // Histol. Histopathol. — 1991. — Vol. 6. — P. 459–467.
- Sabevay F., Wand S., Overstreet J. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1998. — Vol. 150, N 2. — P. 427–442.
- Sanderson J. Th., Leitcher R. J., Drenth H.-J., Van den Berg M. // Dioxin 2000. — Monterey, 2000. — Vol. 49. — P. 326–329.
- Shridhar S., Farley A., Reid R. L. et al. // Toxicol. Sci. — 2001. — Vol. 63. — P. 181–188.
- Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcote S. L. // WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992. — P. 16–84.
- Vinggaard A. M., Jorgensen E. C. B. // Dioxin 2000. — Monterey, 2000. — Vol. 49. — P. 334–337.
- Whorton D., Krauss R. M., Marshall R. et al. // Lancet. — 1977. — Vol. I. — P. 1259–1261.
- World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm—Cervical Mucus Interaction. — 3-rd Ed. — Cambridge, 1992.

Поступила 19.11.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.357:577.175.322].03:616.43

И. И. Дедов¹, О. Б. Безлепкина¹, Е. Б. Коледова¹, Е. В. Нагаева¹, В. С. Оганов²,
Л. В. Мурашко², А. В. Бакулин²**ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО
ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОТРОПНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**Эндокринологический научный центр РАМН¹, Институт медико-социальных проблем РАМН², Москва

Приведены результаты лечения 45 взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью. Цель исследования состояла в сравнении эффективности лечения пациентов различными дозами человеческого рекомбинантного гормона роста "Хуматроп" и оценке его безопасности. Лечение продолжалось 6 мес. В течение первых 3 мес пациенты 1-й группы (n = 24) получали "Хуматроп" в дозе 3 мкг/кг/сут, 2-й группы (n = 21) — 6 мкг/кг/сут. В дальнейшем дозу препарата удваивали в обеих группах. Критериями эффективности лечения являлись изменение структуры тела (LBM, FM), динамика ИФР-1 и ИФРСБ-3. В обеих группах произошло увеличение "тощей массы тела" (1-я группа — $p < 0,001$; 2-я — $p = 0,018$) и снижение "жировой массы тела" ($p = 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно) к концу лечения. Уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 увеличивались в обеих группах уже к концу 3-го месяца лечения ($p < 0,001$). Межгрупповых различий во время всего периода лечения по всем показателям эффективности не получено. Побочные эффекты несколько чаще отмечали у пациентов 2-й группы.

Полученные данные позволяют рекомендовать дозу препарата "Хуматроп" 3 мкг/кг/сут для лечения в первые 3 мес лечения, поскольку она так же эффективна, как и большая доза (6 мкг/кг/сут). В дальнейшем необходимо индивидуальное изменение дозы препарата в зависимости от уровней ИФР-1, наличия побочных эффектов.

Ключевые слова: гормон роста, соматотропная недостаточность, лечение, карлики, взрослые, денситометрия.

The paper presents the results of treatment in 45 adult patients with somatotrophic insufficiency. The study was undertaken to compare the efficiency of treatment of the patients with different doses of the human growth hormone Humatrop and to evaluate its safety. The treatment lasted 6 months. Within the first 3 months, Group 1 patients (n = 24) received Humatrop in a dose of 3.0 µg/kg/day, Group 2 patients (n = 24) had its dose of 6.0 µg/kg/day. Later on the dose was doubled in both groups. The criteria for therapeutic efficiency were changes in the body's structure (LBM, FM), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and IGF-binding protein-3. In both groups, there was an increase in lean body mass ($p < 0.001$ in Group 1 and $p < 0.018$ in Group 2) and a decrease in fatty body mass ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively) by the end of treatment. The levels of IGF-1 and IGF-binding protein-3 were higher just by the end of the third month of treatment ($p < 0.001$). There were group differences in all the indices of therapeutic efficiency throughout the treatment period. Side effects were slightly more frequently observed in Group 2 patients.

The findings allow Humatrop to be recommended in a dose 3 µg/kg/day within the first 3 months of treatment since the dose is as effective as the larger dose (6 µg/kg/day). Further, the dose of the agent should be changed on an individual basis depending on the levels of IGF-1 and the presence of adverse reactions.

Key words: growth hormone, somatotrophic insufficiency, treatment, dwarfs, adults, densitometry.

Заместительная терапия рекомбинантным человеческим гормоном роста (чГР) у детей с соматотропной недостаточностью является в настоящее время хорошо изученной проблемой. Детально разработаны показания к лечению, дозировки, техника введения. Работы, посвященные применению чГР у взрослых пациентов, в отечественной литературе единичны. Многочисленными зарубежными исследователями [1, 2, 4–6] показана эффективность применения чГР у взрослых пациентов как с врожденной, так и с приобретенными формами соматотропной недостаточности. Однако вопросы применяемых дозировок гормона роста (особенно в первые месяцы лечения), обоснованность многолетнего лечения и его безопасность остаются предметом обсуждения. Известно, что соматотропная недостаточность во взрослом состоянии сопровождается нарушением структурного состава тела ("body composition"), избытком жировой и недостатком мышечной массы тела, выраженными нарушениями липидного обмена, повышенным риском развития атеросклероза, ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Введение рекомбинантного чГР уменьшает выраженность большинства метаболических нарушений, приводя в конечном итоге к улучшению качества жизни [1, 2, 5, 6]. В апреле 1997 г. на рабочем

совещании Международного общества исследований гормона роста в Австралии был принят консенсус по диагностике и лечению соматотропной недостаточности у взрослых [3]. Рекомендуемые дозы чГР в качестве заместительной терапии составляют 6,25–12,5 мкг/кг/сут, эти рекомендации доказаны многочисленными исследованиями, показана их эффективность и хорошая чувствительность у большинства пациентов.

Целью данной работы явилось сравнение эффективности и безопасности различных доз чГР "Хуматроп" для лечения взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 45 взрослых пациентов — 23 мужчины и 22 женщины с дефицитом гормона роста. У большинства — 37 (82,2%) — пациентов диагностирована врожденная соматотропная недостаточность, 8 (17,8%) пациентов имели приобретенный дефицит гормона роста, развившийся после удаления краниофарингиомы (4 пациента оперированы в детском возрасте, 4 — во взрослом). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, имели закрытые зоны роста и нико-

гда ранее не лечились рекомбинантными препаратами гормона роста.

Соматотропная недостаточность у всех пациентов была подтверждена результатами инсулинолентного теста (0,1 ЕД/кг, внутривенно). В исследование были включены пациенты, имевшие максимальный стимулированный уровень гормона роста менее 3 нг/мл. У всех пациентов определяли уровни ТТГ, свТ₄, кортизола, половых стероидов (эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин). При наличии дефицита других гипофизарных гормонов назначали заместительную терапию соответствующими препаратами. Все пациенты на момент начала лечения чГР "Хуматроп" были компенсированы по вторичному гипотиреозу, вторичному гипогонадизму и вторичному гипокортицизму в течение не менее 3 мес до включения в исследование. Все пациенты были информированы о возможных нежелательных эффектах и подписали информированное согласие.

Дозы и введение. Пациенты случайным образом были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 24$) в первые 3 мес лечения получали чГР "Хуматроп" в дозе 3 мкг/кг/сут, пациенты 2-й группы ($n = 21$) — 6 мкг/кг/сут. Средняя суточная доза в ЕД на момент начала лечения составила в 1-й группе $0,55 \pm 0,001$, во 2-й — $1,22 \pm 0,003$. В течение последующих 3 мес лечения дозу препарата в каждой группе удваивали. Препарат "Хуматроп" вводили 1 раз в день в виде подкожных инъекций, в вечернее время (20–21 ч) с помощью ручки-инъектора "Хуматропен-II" в течение 6 мес.

Методы исследования. У всех пациентов исследовали антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ). Определение уровней инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и ИФР-связывающего белка 3 (ИФРСБ-3) проводили RIA-методом. Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (денситометр фирмы "Hologic", США, с использованием программы "Total body") проводили в Институте медико-социальных проблем РАМН (проф. В. С. Оганов). Исследование было одобрено Этическим комитетом Минздрава РФ и проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской Декларации.

Статистический анализ. Проверку сопоставимости групп на момент начала лечения (по исходным характеристикам) выполняли с использованием t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 . В сравнительный анализ эффективности были включены все пациенты; отсутствующие данные досрочно выбывших пациентов были представлены их доступным последним наблюдением в период активной терапии. Различия между группами в отношении показателей эффективности проверяли с помощью дисперсионной модели, включающей в себя такие факторы, как группа лечения, пол, возраст.

Данные приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — среднеквадратическое отклонение. Сравнение безопасности проводили по частоте нежелательных явлений с использованием критерия χ^2 . Критический уровень значимо-

сти при проверке статистических гипотез был принят 0,05.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования лечение получали 45 пациентов с соматотропной недостаточностью в течение 6 мес. Полностью закончили лечение 42 человека, 3 пациента прекратили лечение через 3 мес после его начала в связи с невозможностью приехать на контрольное обследование.

Случайным образом пациенты были разделены на 2 группы — в 1-ю вошли 24 пациента в возрасте от 19,3 до 64,5 года (средний возраст $39,3 \pm 3,3$ года), во 2-ю — 21 пациент в возрасте от 18,7 до 64,6 года (средний возраст $37,8 \pm 3,4$ года). Соотношение мужчины/женщины в обеих группах существенно не различалось (1-я группа — 10/14, 2-я — 13/8).

Кроме отсутствия различий по возрасту и полу, обе группы были сопоставимы по своей демографической характеристике, семейному статусу. Замужем (женаты) были 44,5% пациентов (50% в 1-й и 38,1% во 2-й группе), разведены — 8,8%, одиноки — 46,7% ($p = 0,371$). Не выявлено межгрупповых различий и по уровню образования пациентов ($p = 0,257$).

У подавляющего большинства пациентов (у 37, или у 82%) диагностирована идиопатическая недостаточность гормона роста, 8 (18%) человек наблюдались в различные сроки после оперативного вмешательства по поводу краниофарингиомы. Изолированный дефицит гормона роста в общей группе встречался в 17,8% случаев ($n = 8$), одинаково часто среди пациентов обеих групп (у 17,7% в 1-й группе и у 19% во 2-й).

В табл. 1 приведены уровни ИФР-1, ИФРСБ-3 и показатели "body composition" на момент начала лечения.

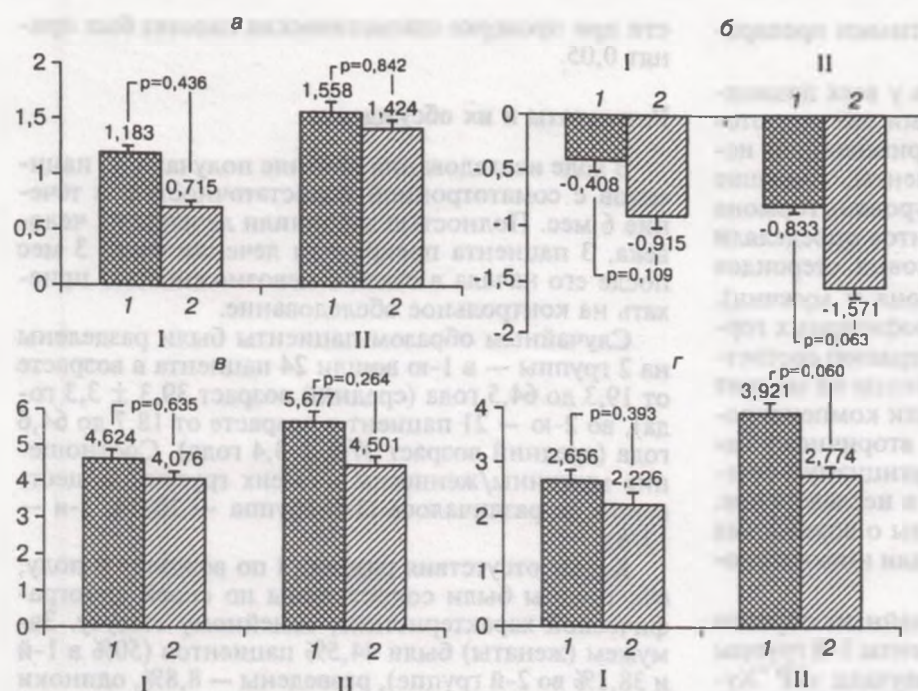
Одним из показателей эффективности применения чГР "Хуматроп" было изменение "тощей массы тела" ("lean body mass" — LBM) до и на фоне лечения. Полученные данные убедительно свидетельствуют о статистически значимом увеличении этого показателя на фоне применения чГР "Хуматроп". С целью стандартизации данных был рассчитан абсолютный прирост LBM от исходной величины: в 1-й группе к концу 3 мес лечения этот показатель со-

Таблица 1

Базальные уровни ИФР-1, ИФРСБ-3, показатели "тощей" и "жировой массы тела" у пациентов с соматотропной недостаточностью

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
"Тощая масса тела" (LBM), кг	$31,3 \pm 2,790$	$36,0 \pm 3,155$	0,265
"Жировая масса тела" (FM), кг	$28,7 \pm 2,149$	$29,1 \pm 2,837$	0,911
ИФР-1, нг/мл	$14,3 \pm 2,155$	$29,5 \pm 6,945$	0,033
ИФР-1 SDS	$-9,8 \pm 0,786$	$-8,2 \pm 0,634$	0,137
ИФРСБ-3, нг/мл	$0,717 \pm 0,071$	$0,994 \pm 0,167$	0,116
ИФРСБ-3 SDS	$-6,1 \pm 0,338$	$-5,5 \pm 0,588$	0,347

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p — уровень значимости различий между группами.



Динамика LBM (в кг; а), FM (в кг; б), SDS ИФР-I (в), SDS ИФРСБ-3 (г) на фоне лечения рекомбинантным препаратом гормона роста "Хуматроп".

По осям абсцисс: I — 1-я группа; 2 — 2-я группа; I — 0-3 мес лечения; II — 0-6 мес лечения.

ставил $+1,183 \pm 0,210$ кг ($p < 0,001$), к концу всего периода лечения $+1,558 \pm 0,397$ кг ($p = 0,001$), во 2-й группе $+0,715 \pm 0,603$ ($p = 0,250$) и $+1,424 \pm 0,555$ кг ($p = 0,018$) соответственно (см. рисунок, а). Таким образом, значимое нарастание "тощей массы тела" отмечалось в обеих группах к концу 6 мес лечения, а в 1-й группе это повышение произошло уже через 3 мес лечения. Различий в изменении LBM между двумя группами пациентов в течение всего периода лечения не выявлено.

Анализ динамики "жировой массы тела" ("Fat mass" — FM) свидетельствует о снижении этого показателя в обеих группах к концу 6 мес лечения, а у пациентов, получающих большую дозу, FM уменьшилась уже через 3 мес лечения. Все пациенты на фоне лечения похудели, абсолютное измене-

ние FM по сравнению с исходной величиной составило в 1-й группе к концу 3 мес лечения $-0,408 \pm 0,224$ кг ($p = 0,081$), к концу лечения $-0,833 \pm 0,269$ кг ($p = 0,005$), во 2-й группе $-0,915 \pm 0,207$ ($p < 0,001$) и $-1,571 \pm 0,277$ кг ($p < 0,001$) соответственно. Различий в изменении FM в зависимости от величины получаемой дозы получено не было (см. рисунок, б).

Косвенными показателями эффективности лечения были изменения уровней ИФР-I и связывающего его белка (ИФРСБ-3) в сыворотке крови на фоне лечения чГР "Хуматроп". В табл. 2 представлены уровни ИФР-I в динамике. Отмечено повышение уровней ИФР-I уже через 3 мес ($p < 0,001$) от начала лечения в обеих группах, к концу лечения средний уровень ИФР-I во 2-й группе достиг $100,205 \pm 17,811$ нг/мл, в 1-й — $68,287 \pm 9,035$ нг/мл, что значительно превышало исходные показатели ($p < 0,001$).

Наиболее ярко изменения уровней ИФР-I видны при сравнении SDS ИФР-I (см. рисунок, в). Аналогичные изменения получены и при сравнении динамики SDS ИФРСБ-3 на фоне лечения чГР (см. рисунок, г).

Безопасность применения чГР "Хуматроп" оценивали по частоте и тяжести возникновения побочных эффектов. Всего нежелательные побочные эффекты за 6 мес лечения имели место у 27 (60%) человек, у 14 из них имели место 2 побочных эффекта и более. В обеих группах нежелательные эффекты встречались с одинаковой частотой: 58,3% в 1-й и 61,2% во 2-й ($p > 0,5$) (табл. 3).

Наиболее часто (у 23 или 51,1% пациентов) среди нежелательных эффектов встречались артралгии. Артралгии проявлялись болями в мышцах и(или) суставах, преимущественно межфаланговых суставах пальцев рук, реже коленных и локтевых суставах. Болевой синдром встречался одинаково

Таблица 2
Уровни ИФР-I у пациентов с дефицитом гормона роста до и на фоне лечения чГР "Хуматроп"

Уровень ИФР-I, нг/мл	1-я группа	2-я группа	p
Исходный уровень	$14,355 \pm 2,155$	$29,487 \pm 6,945$	0,033
Через 3 мес лечения	$56,493 \pm 7,72$	$89,267 \pm 14,925$	0,047
Изменения с 0-го по 3-й месяц	$42,138 \pm 6,489$	$58,469 \pm 12,033$	0,218
Через 6 мес лечения	$68,287 \pm 9,035$	$100,205 \pm 17,811$	0,104
Изменения с 0-го по 6-й месяц	$53,733 \pm 8,694$	$70,718 \pm 13,868$	0,292
	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	
	$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,001$	

Примечание. p_1 — уровень значимости различий внутри группы между 0-м и 3-м месяцем лечения; p_2 — уровень значимости различий внутри группы между 0-м и 6-м месяцем лечения.

Таблица 3
Встречаемость побочных эффектов у пациентов, получавших чГР "Хуматроп"

Побочные эффекты	1-я группа		2-я группа		Все пациенты		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отеки	9	7,5	10	47,6	19	42,2	0,555
Болевой синдром:							
артралгии	7	15,6	8	17,8	15	33,3	0,767
миалгии	4	8,9	4	8,9	8	17,8	
Парестезии	—	—	3	14,3	3	6,7	0,094
Боли в позвоночнике	1	4,2	2	9,5	3	6,7	0,592
Гипертензия	—	—	1	4,8	1	2,2	0,467
Эпидидимит	—	—	1	4,8	1	2,2	0,467

часто у пациентов обеих групп ($p = 0,767$). Артралгии (15,6% в 1-й группе и 17,8% во 2-й) несколько преобладали над миалгиями (по 8,9% в обеих группах). Болевой синдром появлялся через 2—3 нед от начала лечения, не требовал дополнительных вмешательств и самостоятельно проходил в течение 1-го месяца лечения.

Вторым по значимости среди нежелательных явлений было появление отеков (у 19 или 42,2% человек). Отеки встречались одинаково часто среди пациентов обеих групп (37,5% в 1-й группе и 47,6% во 2-й; $p = 0,555$). Локализовались отеки преимущественно в области кистей, стоп, реже — голеней. Появились отеки достаточно рано, в первые 2—3 нед лечения, у большинства пациентов проходили самостоятельно через 10—14 дней. У 8 больных (3 из 1-й и 5 из 2-й группы) отеки были выражены достаточно сильно и потребовали временного (3—4 нед) снижения дозы препарата на 30% от исходной.

Остальные нежелательные явления встречались достаточно редко. В 1 случае зафиксировано повышение АД у 56-летнего пациента, потребовавшее назначения гипотензивных средств, у 3 пациентов в первые дни лечения отмечалась парестезия в месте инъекций (прошедшая самостоятельно через 7—10 дней). У 3 пациентов к концу 1-го месяца лечения отмечались боли в позвоночнике, прошедшие самостоятельно. У 1 пациента во время лечения возник острый эпидидимит, потребовавший назначения противовоспалительной терапии.

Анализ частоты встречаемости побочных эффектов на фоне лечения чГР "Хуматроп" не выявил существенной дозозависимой разницы. Побочные эффекты возникали, как правило, в первые 2—4 нед от начала лечения и не требовали дополнительных вмешательств; у 8 пациентов с отеками потребовалось временное снижение дозы препарата на 30%.

Таким образом, проведенное исследование показало значимое увеличение "тощей массы тела" и значимое снижение "жировой массы тела" на фоне 6-месячного лечения в обеих группах, что свидетельствует об эффективности применяемого препарата. Изменения структуры тела на фоне лечения сопровождались достоверным повышением уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 в течение всего периода лечения.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности генно-инженерного препарата гормона роста "Хуматроп" в обеих применяемых дозировках. Не было выявлено межгрупповых различий ни по одному из показателей эффективности в зависимости от применяемой дозы. Учитывая отсутствие значимых различий в эффективности различных дозировок препарата и несколько большую частоту побочных эффектов при применении большой дозировки, можно рекомендовать начинать лечение (первые 2—3 мес) с относительно меньших доз (3 мкг/кг/сут). В дальнейшем необходим индивидуальный подбор (увеличение) применяемой дозы чГР "Хуматроп" в зависимости от уровней ИФР-1 и наличия побочных эффектов.

Выводы

1. Рекомбинантный гормон роста "Хуматроп" является безопасным и эффективным средством для заместительной терапии у взрослых пациентов с дефицитом гормона роста.
2. На фоне лечения чГР взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью и закрытыми зонами роста отмечается снижение "жировой" и повышение "тощей массы тела".
3. Дозы чГР 3 и 6 мкг/кг/сут одинаковы по эффективности, побочные эффекты встречаются реже при назначении меньшей дозы, что является основанием рекомендовать дозу 3 мкг/кг/сут для начала лечения взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attanasio A. F., Lamberts S. W. J., Matranga A. M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 82—88.
2. Carroll P. V., Christ E. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 382—395.
3. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with Growth Hormone Deficiency // Ibid. — P. 379—381.
4. Cuneo R. C., Judd S., Wallace J. D. et al. // Ibid. — P. 107—116.
5. Drake W. M., Coyte D., Camacho-Hubner C. et al. // Ibid. — P. 3913—3919.
6. Johannsson G., Rosen T., Bengtsson B.-A. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 571—581.
7. Kehely A., Bates P. C., Frever P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1974—1979.

Поступила 02.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

Т. А. Зыкова¹, Г. А. Мельниченко², А. В. Стрелкова¹, Б. А. Савенко¹, Е. В. Симонова¹, И. И. Дедов²**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТФОРМИНА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**Северный государственный медицинский университет, Архангельск¹, Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва²

В последнее время убедительно показано, что инсулинорезистентность и аддитивная гиперинсулинемия являются уникальными чертами синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Дополнительные исследования с оценкой влияния препаратов, воздействующих на гиперинсулинемию, безусловно, необходимы перед официальными рекомендациями по их использованию в клинической практике.

В работе представлены данные о 12-недельной терапии метформином у 65 женщин с СПКЯ с анализом результатов на основании исследования инсулинемии и гликемии в процессе орального глюкозотолерантного теста, выполненного до и после терапии. Оценка инсулинорезистентности, чувствительности к инсулину, функции β -клеток и секреторного ответа инсулина на стимуляцию глюкозой осуществлялась при использовании математических моделей с расчетом суррогатных индексов (по данным орального глюкозотолерантного теста), валидизированных с референтным методом клэмп.

Установлено, что метформин оказывает положительное влияние на метаболические нарушения у женщин с СПКЯ путем повышения чувствительности к инсулину и снижения интегрального секреторного ответа инсулина на оральную стимуляцию глюкозой, создавая условия для адекватного ответа на стимул, в виде улучшения опосредованной инсулином утилизации глюкозы при снижении компенсаторной гиперинсулинемии.

Восстановление адекватности секреторного ответа на стимуляцию глюкозой способствует уменьшению степени аддитивной гиперинсулинемии только у женщин с СПКЯ, имеющих дисфункцию β -клеток, обусловленную преобладанием снижения периферической чувствительности к инсулину, но не секреторным дефектом.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метформин, инсулинорезистентность, функция β -клеток, гиперинсулинемия, менструальный цикл, ановуляция, фертильность.

Recently, there is strong evidence that insulin resistance and additive hyperinsulinemia are unique features of the polycystic ovary syndrome (PCOS). Additional studies evaluating the effect of agents affecting hyperinsulinemia are no doubt to be required before making official recommendations on their use in clinical practice.

The paper presents data of 12-week metformin therapy in 65 females with PCOS, by analyzing the results of studies of insulinemia and glycemia during oral glucose tolerance tests (OGTT) performed prior to and following the therapy. Insulin resistance and sensitivity, β -cell functions, and a secretory response of insulin to glucose stimulation were evaluated by using mathematical models and by calculating surrogate OGTT indices validated with the reference clamp test. Metformin was found to exert a positive effect on metabolic disorders in females with PCOS via increased insulin sensitivity and a decreased integral secretory response on insulin to oral glucose stimulation, by creating conditions for an adequate response to the stimulus as better insulin-mediated glucose uptake with decreased compensatory hyperinsulinemia. Recovery of adequacy of a secretory response to glucose stimulation promotes a reduction in additive hyperinsulinemia only in PCOS females with β -cell dysfunction caused by a predominance of decreased peripheral insulin sensitivity, rather than secretory defect.

Key words: polycystic ovarian syndrome, metformin, insulin resistance, β -cell function, hyperinsulinemia, menstrual cycle, anovulation, fertility.

Понимание того, что инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) являются ключевыми компонентами патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), дало толчок к развитию новых стратегий лечения женщин с этим заболеванием [9, 14]. В литературе широко представлены данные о роли восстановления чувствительности к инсулину как фактора, благоприятно действующего на репродуктивную систему и восстановление фертильности, однако дополнительные исследования по применению препаратов, воздействующих на ГИ, безусловно, необходимы перед официальными рекомендациями по их использованию в клинической практике [1, 10]. К настоящему времени уже опубликованы итоги нескольких исследований с оценкой применения метформина у женщин с СПКЯ с неоднозначными результатами [1, 5, 7, 8, 10, 14, 18]. Метформин — бигуанид, механизм действия которого заключается в повышении периферической чувствительности к инсулину и в ингибировании печеночной продукции глюкозы [5]. При использовании метформина отмечается небольшое повышение скорости утилизации глюкозы. Метформин не вызывает гипогликемии и в связи с этим может быть назначен паци-

ентам с ИР при нормальной толерантности к глюкозе, в том числе и женщинам с СПКЯ [10].

Целью данной работы было оценить влияние метформина на чувствительность к инсулину и компенсаторную ГИ у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью в исследование были включены 140 женщин, из них 30 здоровых (1-я группа — с нормальной массой тела, 2-я группа — с избыточной массой тела) и 110 женщин с СПКЯ (3-я группа — 67 женщин с нормальной, 4-я группа — 43 женщины с избыточной массой тела).

Критерии включения женщин с СПКЯ в исследование: 1) подтверждение диагноза СПКЯ на основании нижеперечисленных критериев; 2) репродуктивный возраст; 3) проживание в регионе Европейского Севера; 4) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии диагноза СПКЯ. Диагноз СПКЯ ставили в соответствии с дефиницией синдрома, принятой на конференции Национального института

здоровья и развития человека (1990) и подтвержденной на симпозиуме в г. Сирано (1995). Диагноз СПКЯ ставили на основании наличия функциональной гиперандрогении (ФГА) и хронической ановуляции при исключении других возможных причин этих нарушений. Диагноз этих заболеваний исключали на основании характерных клинических проявлений с привлечением дополнительных методов диагностики (КТ, МРТ, определение уровней гормонов) при необходимости. Под признаками ФГА понимали ее клинические и биохимические проявления. Клинические проявления ФГА: гирсутизм, акне, жирная себорея, алопеция. В качестве биохимического маркера гиперандрогении определяли уровень общего тестостерона в венозной плазме с помощью стандартных радиоиммунологических методов. Критериями хронической ановуляции были графики базальной ректальной температуры в виде монофазной кривой; изменения цитологии влагалищных мазков; отсутствие ультразвуковых признаков овуляции и нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи, аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, нерегулярных менструальных циклов. В качестве дополнительного диагностического критерия использовали ультразвуковую картину поликистозных яичников (ПКЯ): наличие более 8 мелких подкапсульных фолликулов или кист (диаметром менее 8—10 мм), расположенных обычно по периферии гиперэхогенной центральной стромы; увеличенный объем гиперэхогенной центральной стромы, которая занимала более 25% объема яичников; увеличенный объем яичников более 9 см³.

Критерии исключения женщин из исследования: 1) несоответствие клинических проявлений критериям СПКЯ; 2) прием оральных контрацептивов; 3) любая медикаментозная терапия по поводу острых или хронических заболеваний; 4) наличие любых проявлений интолерантности к глюкозе до включения в исследование.

Терапевтическое вмешательство. 65 женщин с СПКЯ в течение 12 нед получали метформин в дозе 2 г в сутки. Оральный глюкозотолерантный тест (ОГГТ) с нагрузкой 75 г глюкозы был выполнен с определением уровня глюкозы и инсулина натощак и через 30, 60 и 120 мин после нагрузки глюкозой до и после назначения метформина. Определение уровня глюкозы проводили с помощью реактивов фирмы "Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica MbH" (Германия). Для определения содержания инсулина (РИА) использовали наборы фирмы "Linco Research, Inc., St. Charles, MO" (США).

Оценку степени ИР и чувствительности к инсулину, состояния первой и второй фаз секреции инсулина, а также общего секреторного ответа на стимуляцию глюкозой производили на основании описанных в литературе индексов [2, 4, 7, 12, 13, 16, 17]. Референтным методом определения данных показателей является эугликемический клэмп, а непрямые (суррогатными) методами оценки — индексы, полученные математическим путем при использовании показателей инсулина и глюкозы в процессе ОГГТ. Данные индексы были рекомендованы к применению в клинической практике в тех

случаях, когда прямые методы измерения не могут быть использованы в силу их трудоемкости и высокой стоимости [17]. Мы подразделили все используемые в работе индексы на 4 группы [2].

Индексы ИР в состоянии натощак:

— FIRI = индекс ИР натощак (Duncan M. N. и соавт., 1995) = инсулин базальный · глюкозу базальную/25;

— KARO = индекс ИР натощак (Caro S. F., 1991) = глюкоза базальная · 18,02/инсулин базальный;

— HOMA = индекс ИР натощак (Mathews D. R. и соавт., 1985) = инсулин базальный · глюкозу базальную/22,5.

Индексы инсулинчувствительности:

— Индекс CEDER (Cederholm и соавт., 1990) = $[75\,000 + (\text{глюкоза базальная} - \text{глюкоза 120 мин}) \cdot 1,15 \cdot 180 \cdot 0,19 \cdot \text{массу тела}] / [120 \cdot \log ((\text{инсулин базальный} + \text{инсулин 30 мин} + \text{инсулин 60 мин} + \text{инсулин 120 мин})/4) \cdot ((\text{глюкоза базальная} + \text{глюкоза 30 мин} + \text{глюкоза 60 мин.} + \text{глюкоза 120 мин.})/4)]$;

— ISlcomp. (Matsuda и соавт., 1999) = $10\,000/\sqrt{(\text{глюкоза базальная} \cdot \text{инсулин базальный} \cdot ((\text{инсулин базальный} + \text{инсулин 30 мин} + \text{инсулин 60 мин} + \text{инсулин 120 мин})/4) \cdot ((\text{инсулин базальный} + \text{инсулин 30 мин} + \text{инсулин 60 мин} + \text{инсулин 120 мин})/4)}$;

— ISlest. (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $\text{ISISTUM} = 0,226 - 0,0032 \cdot \text{ИМТ} - 0,0000645 \cdot \text{инсулин 120 мин} - 0,0037 \cdot \text{глюкоза 60 мин}$;

— MCRest. (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $\text{MRCSTUM} = \text{metabolic clearance rate} = 18,8 - 0,271 \cdot \text{ИМТ} - 0,0052 \cdot \text{инсулин 120 мин} - 0,27 \cdot \text{глюкоза 60 мин}$.

Индексы функции β-клеток:

— 1st- Ph est. = "1-st Phase" = индекс первой фазы секреции инсулина (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $1283 + 1,829 \cdot \text{инсулин 30 мин} - 138,7 \cdot \text{глюкоза 30 мин} + 3,772 \cdot \text{инсулин базальный}$;

— 2-nd Ph est. = "2-nd Phase" = индекс второй фазы секреции инсулина (Stumvoll M. и соавт., 2000) = $287 + 0,4164 \cdot \text{инсулин 30 мин} - 26,07 \cdot \text{глюкоза 30 мин} + 0,9226 \cdot \text{инсулин базальный}$.

Индексы инсулинового ответа:

— SECHOMA (Mathews D. R. и соавт., 1985) = $\text{инсулин базальный} \cdot 7,175 \cdot 3,33 / (\text{глюкоза базальная} - 3,5)$;

— D30I-G = инсулиногенный 30-минутный индекс (Seltzer H. S. и соавт., 1967) = $(\text{инсулин 30 мин} - \text{инсулин базальный}) / (\text{глюкоза 30 мин} - \text{глюкоза базальная})$;

DAUCIG = интегральный инсулиногенный 120-минутный индекс = площадь под кривой инсулина/площадь под кривой глюкозы (Drivsholm T., 1999).

Поскольку отношение чувствительности к инсулину к секреторным возможностям β-клеток индивидуально у каждого человека и существенно зависит от влияния внешних факторов, то нормативных показателей для количественного выражения данных величин (ИР, ИЧ, функция β-клеток) в опубликованных статьях нет. В нашем исследовании предварительно были определены количественные выражения анализируемых показателей у

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика женщин, получавших терапию метформинном в течение 3 мес (средние, стандартные отклонения)

Показатель	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Число обследованных	43	25	18
Возраст, годы	22,8 ± 7,1	21,2 ± 4,9	25,0 ± 8,9
Масса тела, кг	66,21 ± 14,3	56,5 ± 7,0	79,7 ± 10,2
Рост, см	164,8 ± 6,0	166,0 ± 6,4	163,2 ± 5,1
ИМТ, кг/м ²	24,4 ± 5,5	20,5 ± 2,3	29,9 ± 3,5
ОТ, см	75,7 ± 12,0	67,9 ± 6,4	87,1 ± 8,7
ОТ/ОБ	0,74 ± 0,06	0,72 ± 0,04	0,78 ± 0,05
Гирсутое число, баллы:			
общее	13,84 ± 8,3	15,40 ± 7,4	11,67 ± 9,1
индифферентное	4,58 ± 2,6	4,69 ± 2,4	4,06 ± 2,7
андрогензависимое	9,26 ± 6,6	10,44 ± 6,0	7,67 ± 7,3

Примечание. ОТ — объем талии; ОБ — объем бедер.

здоровых женщин такой же этнической популяции, соответствующего возраста и массы тела, но с овуляторными менструальными циклами без клинических проявлений гиперандрогении. В последующем числовые значения индексов оценки резистентности к инсулину (чувствительности к инсулину) и функциональные возможности секреторного ответа β-клеток на стимуляцию глюкозой (функция β-клеток) в группах применения метформина (как до, так и после лечения) сравнивали с аналогичными показателями здоровых женщин, которые лечение метформинном не получали, но числовые значения этих индексов у них рассматривались в данной работе как норма. Чувствительность к инсулину была снижена у женщин с СПКЯ как с избыточной, так и с нормальной массой тела. Метформин БМС назначали по следующей схеме: в течение 1-й недели 500 мг перед сном, в течение 2-й недели 500 мг вместе с первым глотком пищи во время завтрака и перед сном; в течение 3-й недели добавляли 500 мг препарата во время обеда, на 4-й неделе — 500 мг во время ужина. Последующие 2 мес лечения женщины получали 2000 мг метформина до проведения повторного ОГГГ, который проводили утром натощак через 12–14 ч после последнего приема метформина. Оценку результатов использования метформина производили на основании следующих данных: сравнение динамики инсулинемии в ходе ОГГГ до и после лечения; сравнение динамики гликемии в ходе ОГГГ до и после лечения. Оценку динамики степени резистентности к инсулину, чувствительности к инсулину периферических тканей и первой и второй фаз секреции инсулина β-клетками осуществляли с помощью математических моделей определения описанных индексов. Обработку данных выполняли в статистическом пакете "SPSS 10.0.2". Для сравнения анализируемых показателей "до и после" применяли тест Уилкоксона. Анализ показателей между группами проводили с помощью критерия Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Клиническая характеристика женщин,

Таблица 2

Динамика инсулинемии в ходе ОИТТ до и после лечения метформинном у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела (средние, стандартные отклонения)

Инсулин, мкЕД/мл	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	P	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Базальный:				
до	9,61 ± 5,35	7,98 ± 4,26	0,009	12,00 ± 5,99
после	8,56 ± 4,21	7,84 ± 3,19	0,650	9,61 ± 5,31
30 мин:				
до	61,16 ± 39,90	57,54 ± 39,66	0,484	66,48 ± 40,87
после	49,97 ± 30,68	42,46 ± 28,35*	0,026	61,02 ± 31,44
60 мин:				
до	56,58 ± 36,93	40,79 ± 23,63	0,002	79,80 ± 41,17
после	45,58 ± 25,81	42,94 ± 28,65	0,170	49,45 ± 21,17*
120 мин:				
до	40,23 ± 30,30	31,46 ± 19,92	0,070	53,12 ± 38,21
после	29,28 ± 20,11*	29,28 ± 20,27	0,604	29,28 ± 20,49*
Площадь под кривой:				
до	95,53 ± 55,21	77,09 ± 43,34	0,017	122,65 ± 59,58
после	75,95 ± 37,94*	70,04 ± 39,66	0,103	84,64 ± 34,55

Примечание. Здесь и в табл. 3 различия "до—после" по критерию Уилкоксона: * — $p < 0,05$.

которые начали и закончили 3-месячное лечение метформинном, представлена в табл. 1.

Результаты

Полученные нами результаты продемонстрировали, что компенсаторная ГИ до лечения имела у женщин с пониженной и с избыточной массой тела с СПКЯ, так же как и у тех, и у других имелись снижение периферической чувствительности к инсулину и дисфункция β-клеток по данным соответствующих индексов (табл. 2–4). Степень снижения чувствительности к инсулину и степень повышения ИР были различны у худых и полных женщин с СПКЯ до назначения метформина (см. табл. 4). Назначение метформина сопровождалось умень-

Таблица 3

Динамика гликемии в ходе ОГГТ в процессе терапии метформинном у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела (средние, стандартные отклонения)

Глюкоза, ммоль/л	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	P	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
Базальная:				
до	4,94 ± 0,65	4,81 ± 0,52	0,083	5,13 ± 0,78
после	4,98 ± 0,78	5,05 ± 0,89	0,619	4,87 ± 0,58
30 мин:				
до	7,44 ± 1,78	7,20 ± 1,83	0,161	7,77 ± 1,75
после	8,10 ± 2,11	7,86 ± 2,31	0,307	8,47 ± 1,78
60 мин:				
до	6,78 ± 2,35	5,93 ± 1,73	0,026	7,98 ± 2,63
после	7,44 ± 2,97	7,31 ± 3,31	0,423	7,64 ± 2,46
120 мин:				
до	5,75 ± 1,56	5,41 ± 1,24	0,224	6,23 ± 1,86
после	6,23 ± 2,10	6,25 ± 2,27	0,956	6,20 ± 1,89
Площадь под кривой:				
до	12,64 ± 3,47	11,53 ± 3,14	0,024	14,27 ± 3,35
после	13,99 ± 3,83	13,80 ± 4,09*	0,619	14,28 ± 3,51

Таблица 4

Индексы (по данным ОГТТ) на фоне терапии метформином у женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела (средние, стандартные отклонения)

Индекс	Все женщины	Женщины с ИМТ < 25 кг/м ²	p	Женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м ²
<i>Индексы ИР</i>				
FIRI:				
до	1,97 ± 1,22	1,59 ± 0,95	0,005	2,49 ± 1,39
после	1,66 ± 0,89	1,58 ± 0,78	0,777	1,77 ± 1,6*
KARO:				
до	12,01 ± 6,40	13,83 ± 7,00	0,033	9,46 ± 4,47
после	12,65 ± 4,60	13,14 ± 4,60	0,483	11,90 ± 4,65*
HOMA:				
до	2,18 ± 1,36	1,77 ± 1,06	0,005	2,77 ± 1,55
после	1,84 ± 0,99	1,76 ± 0,87	0,777	1,96 ± 1,17*
<i>Индексы инсулинчувствительности</i>				
CEDER:				
до	74998,77 ± 4,10	74991,11 ± 3,20	0,224	74998,28 ± 5,19
после	74999,69 ± 0,47**	74999,67 ± 0,55*	0,940	74999,71 ± 0,32
ISIcomp:				
до	126,49 ± 83,91	155,70 ± 93,74	0,001	85,27 ± 43,43
после	130,46 ± 57,13	137,93 ± 55,73	0,226	119,00 ± 59,27*
MRCSTUM:				
до	10,23 ± 1,84	11,55 ± 0,82	0,000	8,39 ± 1,12
после	15,18 ± 0,96***	15,27 ± 0,89***	0,581	15,04 ± 1,06***
ISISTUM:				
до	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,000	0,10 ± 0,01
после	0,18 ± 0,01***	0,18 ± 0,01***	0,508	0,18 ± 0,01***
<i>Индексы, отражающие функцию β-клеток</i>				
PHASE 1:				
до	398,48 ± 236,73	417,63 ± 253,79	0,273	371,44 ± 242,59
после	302,69 ± 290,83	320,68 ± 321,14	0,483	275,12 ± 245,21
PHASE 2:				
до	127,23 ± 44,74	130,19 ± 44,37	0,273	123,06 ± 46,32
после	108,11 ± 55,29	110,75 ± 61,17	0,581	104,06 ± 46,57
<i>Индексы, отражающие секреторный ответ инсулина на глюкозу</i>				
SECHOMA:				
до	181,93 ± 117,89	160,06 ± 95,36	0,407	212,81 ± 141,21
после	166,55 ± 101,67	161,71 ± 107,37	0,540	174,0 ± 95,44
DAUCIG:				
до	7,44 ± 3,84	6,44 ± 3,44	0,115	8,87 ± 4,03
после	5,69 ± 2,93**	5,31 ± 3,18*	0,148	6,27 ± 2,48*
D30I_G				
до	61,83 ± 311,59	110,35 ± 392,88	0,040	-6,67 ± 111,05
после	13,84 ± 32,07	8,19 ± 34,85**	0,139	22,52 ± 26,01

Примечание. Различия "до—после" по критерию Уилкоксона: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

шением компенсаторной ГИ, которая была выявлена у женщин с СПКЯ на фоне снижения чувствительности к инсулину до назначения терапии в целом по группе (см. табл. 2). В результате терапии метформином достоверно снизился уровень стимулированного глюкозой инсулина и уменьшился показатель площади под кривой (ППК) инсулина, что привело к исчезновению различий по уровню базального инсулина (имевшихся до лечения) в группах женщин с нормальной и избыточной массой тела, а также к снижению уровня базального инсулина в группе женщин с избыточной массой тела (см. табл. 2).

У худых женщин снизился изначально повышенный уровень инсулина на 30-й минуте теста за счет снижения скорости его прироста в течение первых 30 мин теста (см. табл. 2). У полных жен-

щин снизились изначально повышенные уровни инсулина на 60-й и 120-й минутах ОГТТ (см. табл. 2), причем нормализовался ранний секреторный ответ со смещением максимальной инсулинемии на 30-ю минуту теста. С помощью метформина удалось достигнуть снижения степени компенсаторной ГИ и у худых, и у полных женщин с СПКЯ. Однако у худых женщин с СПКЯ снижение ГИ привело к повышению гликемии после лечения, что свидетельствовало об ухудшении инсулинопосредованной утилизации глюкозы в этой группе. Эти данные позволили предположить, что у худых женщин с СПКЯ имелись проявления дисфункции β-клеток, обусловленные не только сниженной чувствительностью к инсулину, но и недостаточными секреторными возможностями β-клеток (см. табл. 3). Вероятно, секреторный дефект был обусловлен ге-

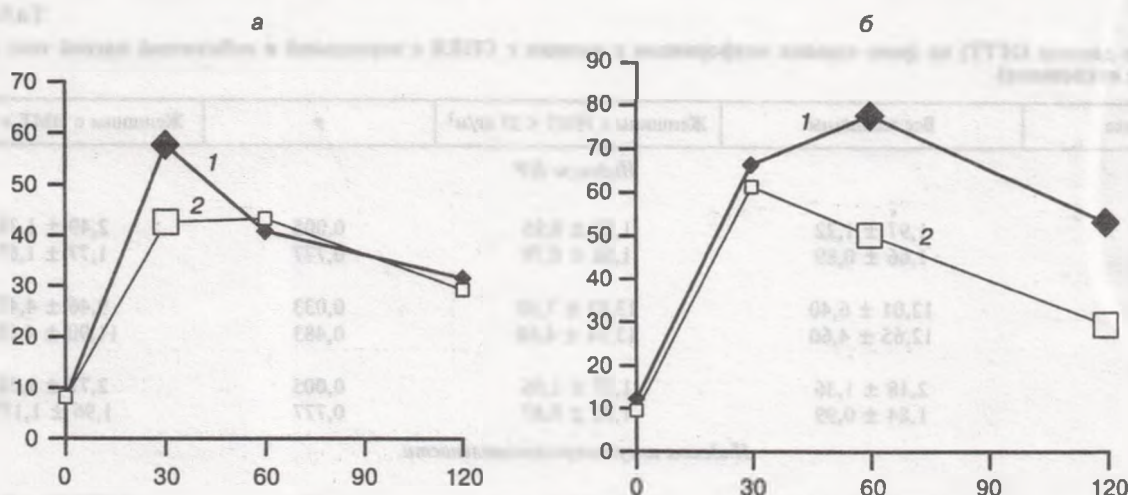


Рис. 1. Динамика инсулинемии в процессе ОГТТ до и после лечения метформином у женщин с СПКЯ и ИМТ < 25 кг/м² (а) и ИМТ ≥ 25 кг/м² (б).

Здесь и на рис. 2, 3: 1 — до лечения; 2 — после лечения метформином. По осям ординат здесь и на рис. 2: содержание инсулина (в мкЕД/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 2, 3: время (в мин).

нетическими факторами (например, в случаях с семейным анамнезом сахарного диабета типа 2). Известно, что при СПКЯ наследуются специфические для синдрома пострецепторные дефекты действия инсулина [8, 9].

В пользу наличия пострецепторного дефекта действия инсулина свидетельствовал и факт сдвига кривой инсулинемии вправо (максимальная инсулинемия регистрировалась не на 30-й, а на 60–120-й минуте ОГТТ) у тех женщин с СПКЯ, у которых после применения метформина не было снижения инсулинемии (рис. 1, а). Данные аномалии не позволили β-клеткам развить такую же существенную степень компенсаторной ГИ, которая регистрировалась у женщин с ожирением, имеющих дисфункцию β-клеток преимущественно за счет снижения чувствительности к инсулину при более высоких секреторных возможностях β-клеток. Выраженность степени компенсаторной ГИ способствовала появлению в большей или меньшей степени избыточной массы тела у женщин с СПКЯ. У женщин с избыточной массой тела, у которых ИР (или сниженная чувствительность к инсулину периферических тканей) преобладает над дисфункцией β-клеток, имелась возможность для развития значительной компенсаторной ГИ, необходимой для преодоления сниженной чувствительности к инсулину (о чем свидетельствовало повышение показателя ППК инсулина у женщин с ожирением в ходе ОГТТ). Это и предопределяло большие, чем у худых женщин, возможности для развития избыточной массы тела. В нашей работе ППК глюкозы в процессе ОГТТ после лечения метформином существенно увеличилась только у худых женщин с СПКЯ (см. табл. 3), что было расценено нами как ухудшение процессов утилизации глюкозы, опосредованной инсулином, на фоне имевшегося у них секреторного дефекта β-клеток, поскольку повышение значений индексов чувствительности к инсулину в результате терапии было зарегистрировано у женщин обеих групп (см. табл. 4). Увеличение ППК глюкозы произошло за счет

повышения уровня глюкозы на 60-й минуте теста, достоверные различия по которому между сравниваемыми группами исчезли после терапии метформином (см. табл. 3). Таким образом, у худых женщин имелась недостаточная продукция инсулина, которая не соответствовала имеющейся у них степени снижения чувствительности к инсулину, что и привело к повышению уровня глюкозы (см. табл. 3). Избирательное увеличение ППК глюкозы только у худых женщин с СПКЯ произошло за счет повышения ее уровня на 60-й минуте теста, по показателям которой нивелировались различия с полными женщинами, имевшиеся до лечения метформином (см. табл. 3). Индексы, характеризующие ИР преимущественно натошак, значительно снизились после терапии метформином только в группе женщин с избыточной массой тела и не изменились у женщин с СПКЯ и нормальной массой тела, т. е. терапия метформином способствовала снижению ИР натошак только в тех случаях, где она была повышена изначально (см. табл. 4). Степень повышения чувствительности к инсулину была более существенной у полных женщин. Наиболее информативными показателями, отражающими чувствительность к инсулину, оказались индексы ISIS-TUM и MRCSTUM, причем последний индекс отражал также скорость метаболического клиренса глюкозы, которая увеличилась как у худых, так и у полных женщин с СПКЯ (см. табл. 4). Индекс "ISI contr." показал повышение чувствительности к инсулину после лечения только у полных женщин с СПКЯ, поскольку в его формулу не входил ИМТ. Индекс CEDER, напротив, был информативен только у худых, и показал повышение степени ИЧ только у худых женщин с СПКЯ. В целом по группе терапевтического вмешательства чувствительность к инсулину повысилась во всех случаях (см. табл. 4).

Различий по индексам, характеризующим функцию β-клеток, выявлено не было, так как до лечения метформином у женщин с СПКЯ не имелось проявлений интолерантности к глюкозе (см.

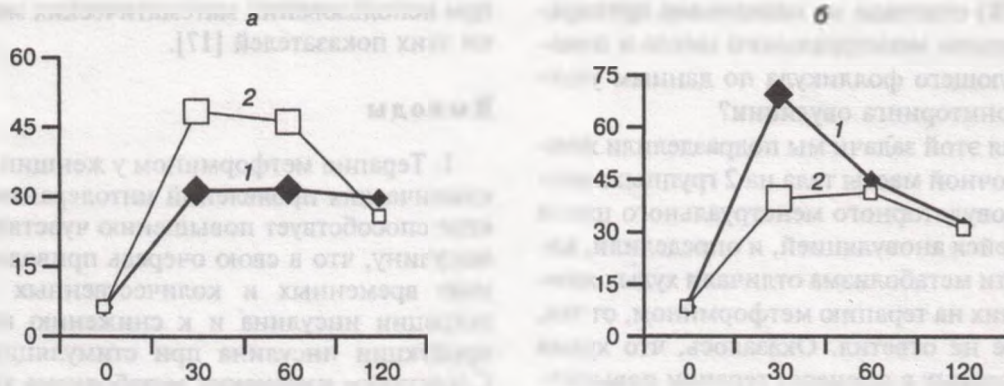


Рис. 2. Динамика инсулинемии у худых женщин с СПКЯ, ответивших увеличением индекса "D30I-G" (а) ($n = 7$) и уменьшением индекса "D30I-G" (б) ($n = 9$) на терапию метформином.

табл. 4). Логично предположить, что в случаях периферической резистентности к инсулину β -клетки вынуждены компенсаторно увеличивать секрецию инсулина, адаптируясь к состоянию сниженной чувствительности тканей, что проявляется аддитивной ГИ до истощения их функциональных резервов. Если секреторные возможности β -клеток недостаточны, как и в наших случаях у женщин с СПКЯ, то функция β -клеток истощается и со временем развивается либо интолерантность к глюкозе, либо сахарный диабет типа 2. Нарушения как секреции инсулина, так и чувствительности к нему рассматриваются как факторы риска развития СД типа 2. Индексы, характеризующие секреторный ответ инсулина на стимуляцию глюкозой, свидетельствовали об уменьшении общего количества инсулина, выделяемого в процессе ОГГТ после терапии (см. табл. 4). Было отмечено снижение индекса DAUCIG, характеризующего интегральный секреторный ответ инсулина в процессе ОГГТ (по данным разницы ППК для инсулина и глюкозы до и после лечения), и у худых, и у полных женщин с СПКЯ, но изменений индекса SECHOMA, отражающего преимущественно базальную секрецию инсулина, не произошло (см. табл. 4). Таким образом, у женщин с СПКЯ снизилась ГИ в ответ на стимуляцию глюкозой за счет восстановления аде-

кватной секреции инсулина при уменьшении его общего количества в ходе ОГГТ. Инсулиногенный 30-минутный индекс "D30I-G", который отражает быстрый инсулиновый ответ, снизился только у худых женщин с СПКЯ, причем очень существенно, почти в 15 раз. У полных женщин восстановилась адекватность секреторного ответа инсулина на стимуляцию глюкозой. Это проявилось в сдвиге временных показателей максимальной секреции инсулина на 30-ю минуту теста вместо 60-й, т. е. под влиянием метформина восстановилась ранняя фаза секреции инсулина (рис. 2).

Таким образом, после терапии метформином не было выявлено различий между группами женщин с СПКЯ с нормальной и избыточной массой тела по индексам, характеризующим интегральный секреторный ответ инсулина, но ранний секреторный ответ снизился только у худых женщин (см. рис. 2, а). Вышеописанные изменения произошли в результате повышения чувствительности к инсулину у всех женщин, получавших терапию. Эти данные при первичном рассмотрении материала дали нам основание полагать, что женщинам с СПКЯ без избыточной массы тела нельзя применять метформин в лечении овариальной дисфункции, но было непонятно, почему же тогда большая часть этих женщин с имевшейся до применения метформина

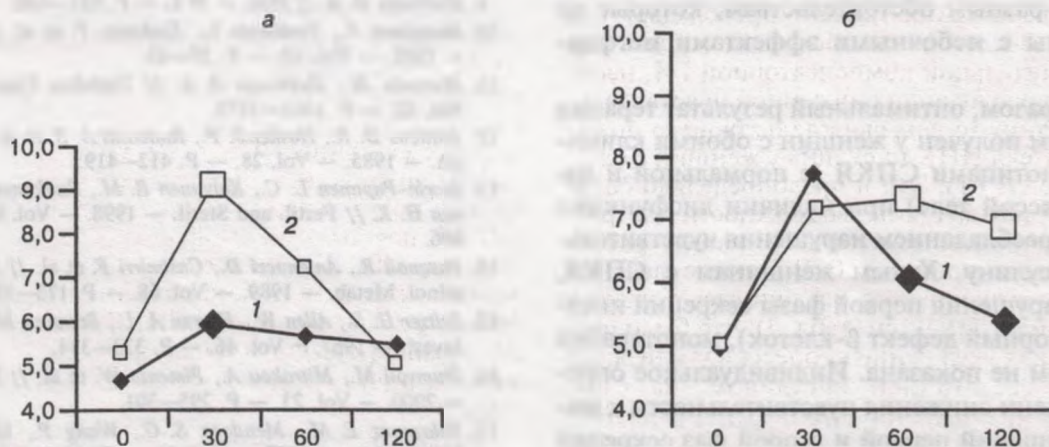


Рис. 3. Динамика гликемии у худых женщин с СПКЯ, ответивших увеличением индекса "D30I-G" (а) и уменьшением индекса "D30I-G" (б) на терапию метформином.

По осям ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л).

аменореей (67%) ответили на назначение препарата восстановлением менструального цикла и появлением лидирующего фолликула по данным ультразвукового мониторинга овуляции?

Для решения этой задачи мы подразделили женщин без избыточной массы тела на 2 группы: с восстановлением овуляторного менструального цикла и с сохранившейся ановуляцией, и определили, какие особенности метаболизма отличали худых женщин, ответивших на терапию метформином, от тех, кто на лечение не ответил. Оказалось, что худые женщины, у которых в процессе терапии повысился уровень инсулина на 30-й минуте теста и индекс "D30I-G", характеризовались более выраженной дисфункцией β -клеток, чем женщины, которые ответили на терапию снижением индекса "D30I-G" (рис. 2, а). Кроме того, в группе женщин, у которых повысился в процессе терапии индекс "D30I-G", наблюдалось смещение максимальной инсулинемии вправо (см. рис. 2, а), что свидетельствовало о возможном пострецепторном дефекте действия инсулина [18]. Более высокие показатели гликемии в этой группе, несмотря на повышение инсулинемии, подтверждали факт ухудшения инсулиноопосредованной утилизации глюкозы (рис. 3, а). Наши данные созвучны с результатами исследований, показавших, что ИР и компенсаторная ГИ способствует появлению ФГА и ановуляции [8, 9, 14].

Сниженные показатели индексов, характеризующих первую фазу секреции инсулина, свидетельствуют о дисфункции β -клеток и являются клиническими маркерами, определяющими противопоказания к монотерапии метформином у женщин с СПКЯ и нормальной или сниженной массой тела.

Из 65 женщин полностью программу лечения закончили 43 (67%). Выбыла из исследования 21 (33%) женщина, из них 5 (8%) в результате наступившей в процессе терапии беременности, а 16 (25%) — по разным обстоятельствам, которые не были связаны с побочными эффектами метформина.

Таким образом, оптимальный результат терапии метформином получен у женщин с обоими клиническими фенотипами СПКЯ (с нормальной и избыточной массой тела) при наличии дисфункции β -клеток с преобладанием нарушения чувствительности к инсулину. Худым женщинам с СПКЯ, имеющим нарушения первой фазы секреции инсулина (секреторный дефект β -клеток), монотерапия метформином не показана. Индивидуальное определение степени снижения чувствительности к инсулину, нарушений первой и второй фаз секреции инсулина и количественных показателей секреции инсулина при стимуляции глюкозой возможно в клинической практике и может быть выполнено

при использовании математических моделей оценки этих показателей [17].

Выводы

1. Терапия метформином у женщин с СПКЯ без клинических проявлений интолерантности к глюкозе способствует повышению чувствительности к инсулину, что в свою очередь приводит к улучшению временных и количественных показателей секреции инсулина и к снижению интегральной продукции инсулина при стимуляции глюкозой. Следствием изменения метаболизма углеводов является уменьшение степени компенсаторной ГИ, имевшейся на фоне характерной для СПКЯ ИР.

2. Терапия метформином рекомендована женщинам с СПКЯ с нормальной или избыточной массой тела, имеющим ИР или снижение чувствительности к инсулину, которые могут быть определены при использовании математических моделей оценки этих показателей в процессе ОГТТ.

3. Женщинам с СПКЯ без избыточной массы тела, имеющим дисфункцию β -клеток с преобладанием секреторного или пострецепторного дефектов, терапия метформином не показана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acbay O., Gundorgdu S. // Fertil. and Steril. — 1996. — Vol. 65. — P. 946–949.
2. Albareda M., Rodrigues-Espinosa J., Murugo M. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 1507–1511.
3. Bergman R. N., Phillips S. P., Cobelli C. // J. Clin. Invest. — 1981. — Vol. 38. — P. 1512–1527.
4. Cederholm J., Wibell L. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1990. — Vol. 10. — P. 167–175.
5. DeFronzo R., Barzilai N., Simonson D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 1294–1301.
6. Diamanti-Kandaraki E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 3269–3274.
7. Drivsholm T., Hansen T., Urhammer S. A. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. A185.
8. Dunaif A. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 341–359.
9. Ehrmann D. A. // Ibid. — N 2. — P. 423–438.
10. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. et al. // Circulation. — 1992. — Vol. 85. — P. 37–45.
11. Matsuda M., DeFronzo R. A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1462–1470.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
13. Morin-Papunen L. C., Koivunen R. M., Ruokonen A., Martikainen H. K. // Fertil. and Steril. — 1998. — Vol. 69. — P. 691–696.
14. Pasquali R., Antenucci D., Casimirri F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 173–180.
15. Seltzer H. S., Allen W., Herron A. L., Brennan M. T. // J. Clin. Invest. — 1967. — Vol. 46. — P. 323–334.
16. Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 295–301.
17. Velazquez E. M., Mendoza S. G., Wang P., Glueck C. J. // Metabolism. — 1997. — Vol. 46. — P. 454–457.
18. Van Haefen T. W., Pienta W., Mitrakou M. et al. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49. — P. 1318–1325.

Поступила 02.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.252.349:547.495.9].03:618.11-003.4-031.14

Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, И. Е. Мешкова, Т. Е. Порошина, В. И. Новик,
Л. А. Красильникова, И. Г. Коваленко**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИГУАНИДА СИОФОРА ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ
ЯИЧНИКОВ**

ГУН НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

*Изучено влияние бигуанида сиофора на менструальную функцию, состояние эндометрия и гормонально-метаболические показатели у больных поликистозом яичников (ПКЯ).**Обследовали 27 больных, из них лечили в течение 3 мес бигуанидом сиофором ("Берлин-Хеми") 15 больных ПКЯ со средним возрастом $30,7 \pm 1,7$ года.**Бигуанид сиофор (метформин) при самостоятельном применении эффективно (в 60% случаев) восстанавливает регулярный менструальный цикл, что сочетается с умеренным снижением массы тела. У большинства получавших сиофор больных ПКЯ продемонстрировано значимое снижение уровня ЛГ в крови (чаще у больных с избыточной массой тела), свидетельствующее о важности коррекции состояния центральных отделов репродуктивной системы, участвующих (наряду с инсулинрезистентностью и нарушениями стероидогенеза) в развитии и формировании клинической картины заболевания. Обнаружено повышение концентрации С-пептида в крови, что может быть одним из проявлений преодоления инсулинорезистентности.***Ключевые слова:** сиофор, бигуаниды, поликистоз яичников, инсулин, менструальная функция, стероидогенез.*The effect of the biguanide siofor (metformin) on the menstrual function of the endometrium and on hormonal and metabolic parameters was studied in 27 patients with ovarian polycystosis (OPC), of them 15 patients (mean age 30.7 ± 1.7 years) were treated with the antidiabetic biguanide siofor (Berlin-Chemi) for 3 months. Siofor (metformin) used alone in patients with OPC was effective in restoring a regular menstrual cycle in 60% of cases and concurrently showed a moderate decrease in body weight. There was a significant reduction in the blood level of luteinizing hormone (LH) in most siofor-treated patients with OPC (more frequently in obese patients), which is indicative of that it is important to correct the states of central parts of the reproductive system, which are involved (along with insulin resistance and impaired steroidogenesis) in the development and formation of a clinical picture of the disease. The elevated concentration of C-peptide was found in the blood, which might be one of the manifestations of overcoming insulin resistance.***Key words:** siofor, biguanides, ovarian polycystosis, insulin, menstrual function, steroidogenesis.

В последние годы накапливаются сведения, позволяющие в существенной степени расширить область применения бигуанидов за пределы рамок, ограниченных нарушениями углеводного и жирового обмена, и рекомендовать эти средства для использования в гинекологической эндокринологии, в частности при поликистозе яичников (ПКЯ).

Основанием для первоначального применения бигуанидов при ПКЯ стал тот факт, что это заболевание, встречающееся, по разным данным, у 5–10% женщин репродуктивного возраста, представляет собой вариант метаболического синдрома [4, 8, 13, 14], которому присущи также определенные нарушения стероидогенеза надпочечникового или яичникового происхождения [13, 18]. Особенностью этих проявлений заболевания и одновременно значимых составляющих его патогенеза является существование "мостика" между метаболическим и стероидным компонентом, объясняемого в первую очередь несомненной регуляторной ролью инсулина в процессе стероидогенеза [14, 15]. Для лучшего понимания сложности и важности проблемы необходимо отметить, что в развитии ПКЯ немалое значение может иметь и нарушение в центральном отделе гонадотропно-гонадной системы, возможно, на уровне звена гонадолиберин—ЛГ [6, 9], и что все вышеназванные элементы патогенетической цепи могут формироваться достаточно рано — по одной из точек зрения, в интервале, начинающемся внутриутробным периодом и завершающимся моментом полового созревания [11].

Независимо от того, справедлива ли подобная "ранняя" гипотеза или начало заболевания проеци-

руется на более поздние периоды жизни [8, 18], в прикладном отношении существенно, что при достаточно длительном существовании ПКЯ и вялых попытках его терапии в конечном итоге (главным образом у женщин в возрасте старше 35–40 лет) формируются разнообразные формы патологии эндометрия, вплоть до его атипической гиперплазии и рака тела матки [1, 3, 16]. В этом отношении использование бигуанидов при ПКЯ может рассматриваться и как форма своевременной или заблаговременной профилактики названной эндометриальной патологии, в силу чего мы посчитали необходимым представить сведения о собственном опыте применения метилбигуанида сиофора при ПКЯ. Дополнительный интерес представляет тот факт, что высказываемые мнения по поводу эффективности бигуанидов при ПКЯ и их месте в терапии этого заболевания нередко весьма расходятся [6, 7, 12, 14].

Материалы и методы

Исходная группа обследованных нами больных ПКЯ составила 27 человек в возрасте от 19 лет до 41 года, из которых 15 человек (средний возраст $30,7 \pm 1,7$ года) подверглись терапии сиофором в течение 3 мес в дозе 1,5 г/сут. Прием препарата был разделен на 3 равные дозы по 0,5 г. Сиофор принимали во время или после еды; за исключением единственного случая (проявлявшегося периодической диареей), препарат не давал каких-либо заметных побочных эффектов. Диагноз ПКЯ основывался на типичной клинической картине и под-

креплялся ультразвуковым исследованием (УЗИ) яичников, а также оценкой соотношения ЛГ/ФСГ. До начала исследования и по его завершении больных подвергали взвешиванию, расчету весоростового показателя (Кетле), измерению окружности талии и бедер, исследованию уровня глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов (энзимокolorиметрическим методом с использованием наборов фирмы "Рэндокс", Великобритания), инсулина, С-пептида (радиоиммунным методом, "СЕА-Сен Сорин", Франция), ЛГ и ФСГ (иммуноферментным методом, фирма "Хема", Москва). Помимо этого, наряду с УЗИ яичников и оценкой толщины эндометрия (М-сигнала) осуществляли взятие аспирата из полости матки и мазков из цервикального канала и влагалища и их цитологическое исследование. Для оценки степени гирсутизма использовали балльный индекс Ферримана—Галлвея, фиксирующий характер и выраженность роста волос на лице, груди, бедрах и других частях тела. Анкетный опрос, проводившийся до начала приема и по его завершении, позволял зарегистрировать изменения в состоянии менструального цикла и зафиксировать иные субъективные (отмечаемые больными) проявления заболевания. Для статистического анализа использовали *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Сведения о динамике средних величин массы тела, весоростового индекса, уровней глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов, инсулина, С-пептида, ЛГ и ФСГ, а также ультразвукового М-сигнала (толщины эндометрия) у больных ПКЯ, лечившихся сиюфором, представлены в таблице. Прежде чем подвергнуть эти данные анализу, следует отметить, что в клиническом плане наиболее важной находкой оказалось восстановление регулярного менструального цикла (после отмечавшейся в предшествующий началу терапии период времени нерегулярности или длительного полного отсутствия) у 60% леченых больных. Это в целом соответствует опубликованным данным, несмотря на существенную вариабельность в них данного показателя от 37 до 91% [7, 10, 12, 14, 17]. Собранные нами сведения представляют реальными и в то же время, исходя из бытующих точек зрения о механизме действия и точках приложения эффекта бигуанидов, достаточно интересными и заставляющими в очередной раз задуматься о том, благодаря чему удается добиться столь благоприятного результата без использования иных, более традиционных, средств терапии ПКЯ. Полученные в настоящей работе при обследовании больных результаты позволяют, как представляется, дополнительно приблизиться к пониманию некоторых аспектов данной проблемы.

Как и ожидалось, и в подтверждение того, что нам ранее удавалось продемонстрировать при применении бигуанидов при совершенно иной патологии [5], в результате 3-месячного курса лечения сиюфором отмечается снижение массы тела больных ПКЯ в среднем на 2,3 кг. Существенный раз-

Результаты инструментально-лабораторных исследований у больных ПКЯ, подвергавшихся в течение 3 мес терапии антидиабетическим бигуанидом сиюфором

Период исследования	Масса тела, кг	Весоростовой индекс	Сахар крови, мг%	Общий холестерин, мг%	Холестерин липопротеидов высокой плотности, мг%	Триглицериды, мг%	β -Липопротеиды, усл. ед.	Инсулин, мЕд/мл	С-пептид, нмоль/л	ЛГ, мЕд/л	ФСГ, мЕд/л	ЛГ/ФСГ	М-эхо, мм
До начала лечения	76,9 $\pm$ 5,5	28,5 $\pm$ 2,1	92,5 $\pm$ 4,8	194,6 $\pm$ 8,7	47,2 $\pm$ 1,9	103,1 $\pm$ 10,6	375,2 $\pm$ 26,8	21,5 $\pm$ 3,9	0,49 $\pm$ 0,12	14,4 $\pm$ 3,3	8,4 $\pm$ 2,8	2,68 $\pm$ 0,79	6,8 $\pm$ 0,9
По завершении курса	74,6 $\pm$ 5,3	27,7 $\pm$ 1,7	86,3 $\pm$ 3,7	211,8 $\pm$ 6,5	45,2 $\pm$ 2,3	121,8 $\pm$ 12,8	380,1 $\pm$ 24,1	27,1 $\pm$ 8,1	1,96 $\pm$ 0,59*	5,9 $\pm$ 1,0*	6,4 $\pm$ 1,4	1,29 $\pm$ 0,39	8,5 $\pm$ 0,7

Примечание. * — различие между сравниваемыми группами статистически значимо ($p < 0,05$).

брос индивидуальных значений этого показателя привел, с одной стороны, к тому, что различия между массой тела до и после лечения оказались статистически незначимыми, с другой — это заставило обратить внимание на то (как это делают и другие исследователи [6, 7, 12], что некоторые результаты и их динамика могут быть различными у больных ПКЯ с избыточной (8 человек) и нормальной (7 человек) массой тела, что и подтвердилось на практике (см. ниже).

Несмотря на некоторое снижение массы тела, нам не удалось заметить какого-либо уменьшения величины показателей жирового обмена (за исключением уровня гликемии, который отчетливо снизился у 5 леченных сиофором больных и несколько повысился только у 1 пациентки). Более того, в то время как уровень тощаковой инсулинемии в результате лечения менялся мало, концентрация С-пептида достоверно возрастала, свидетельствуя об усилении секреторной активности островкового аппарата поджелудочной железы или, что менее вероятно, об ослаблении клиренса этого деривата проинсулина [2].

Заметные, несомненно важные и соответствующие зарегистрированным некоторыми другими исследователями [6, 18] изменения произошли в результате лечения больных ПКЯ сиофором в уровне ЛГ. Этот показатель снизился достоверно (а в индивидуальном плане — у 10 из всех прослеженных больных, причем в большинстве случаев наряду с установлением регулярного менструального цикла), что привело на фоне незначительного изменения концентрации ФСГ и к уменьшению отношения ЛГ/ФСГ. В то же время не удалось отметить существенной динамики показателя, характеризующего интенсивность волосяного покрова (гирсутизма), — индекс Ферримана—Галлвея к моменту завершения курса терапии не изменился.

Толщина эндометрия (величина М-сигнала), оценивавшаяся при трансвагинальном варианте УЗИ, исходно у большинства больных и по средним данным находилась на уровне порядка 7 мм и незначительно возрастала к концу лечения сиофором. Это в совокупности с результатами цитологического анализа аспиратов (соответственно которым до начала терапии лишь в небольшом числе случаев отмечались признаки пролиферативных изменений эндометрия, а по ее завершении — главным образом изменения секреторного характера) и вагинальных мазков, характеризовавших эстрогенную насыщенность, позволяет сделать заключение о том, что у обследованных нами больных ПКЯ гиперплазии, а тем более атипичии эндометрия не наблюдалось. Хотя по уже приводившимся выше данным, гиперпластические процессы в эндометрии — явление достаточно частое, они, как правило, присущи больным более старшего (чем в нашей группе) возраста и, вероятно, с большей протяженностью заболевания [16]. В любом случае установление у больных в результате лечения сиофором регулярного менструального цикла и секреторного (естественно, в зависимости от дня цикла) характера эндометрия следует рассматривать как благоприятный превентивный фактор, предупреждающий возможное развитие упомянутой патоло-

гии эндометрия и рака тела матки. Последнее заболевание, в том случае, когда оно выявляется у женщин, не достигших менопаузального возраста, как известно, нередко сочетается с ПКЯ [3].

Как отмечалось в начальной части этого раздела, больные ПКЯ, которым назначали бигуанид сиофор, по весовому показателю примерно поровну были разделены на 2 группы — с нормальной и избыточной массой тела. При анализе полученных данных выяснилось, в частности, что в то время, как, например, частота восстановления регулярного менструального цикла или повышения уровня С-пептида в крови у больных этих групп не различалась, снижение уровня ЛГ в крови в результате лечения чаще наблюдалось у больных с признаками ожирения. Данное обстоятельство, как видно, свидетельствует в пользу того, что центральный механизм патогенеза ПКЯ не только имеет место [7, 9], но и важен как объект воздействия бигуанидов, хотя это и не связано напрямую с частотой восстановления менструального цикла. Что касается на первый взгляд неожиданного повышения в результате терапии концентрации С-пептида, то, несмотря на то, что по ряду хорошо известных данных бигуаниды у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением могут приводить к ослаблению инсулинорезистентности за счет снижения инсулинемии [14], анализ как содержащихся в литературе [14, 18], так и собственных сведений в отношении их влияния на уровень С-пептида при ПКЯ (см. таблицу), позволяет допустить по крайней мере у части больных с этой патологией стимулирующее влияние сиофора на продукцию инсулина к концу лечебного курса. Этим может объясняться и более выраженный гипогликемический, а не гипополипидемический эффект препарата, а с другой стороны, дополнительный выброс С-пептида (инсулина) может также способствовать преодолению инсулинорезистентности.

Обобщая вышесказанное, можно сделать заключение о том, что в благоприятном эффекте бигуанида сиофора при ПКЯ (который, очевидно, мог бы быть и более выраженным при увеличении длительности терапевтического курса [10, 12]) есть и прикладная, и фундаментальная сторона. Вторая из них способствует лучшему пониманию отдельных сторон патогенеза данного заболевания и отчасти подтверждает сделанный вывод о вероятном разнообразии отдельных его форм. В клиническом же отношении важно понять, в какой степени самостоятельное назначение бигуанидов является достаточным и при каких условиях их следует комбинировать с другими вариантами лечения поликистоза [4, 6, 17] в надежде повысить эффективность и профилактическую значимость подобной терапии.

Выводы

1. Метформин при самостоятельном применении у больных ПКЯ эффективно (в 60% случаев) восстанавливает регулярный менструальный цикл, что сочетается с умеренным снижением массы тела.

2. У большинства леченных сиюфором больных ПКЯ продемонстрировано значимое снижение уровня ЛГ в крови.

3. Относительно быстро достигаемое восстановление менструального цикла у больных ПКЯ при применении метформина (сиофора) не всегда обусловлено гипoinsулинемическим влиянием препарата и может быть в немалой степени приписано его центральному эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб, 2000.
2. Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Квачевская Ю. О. и др. // *Вопр. онкол.* — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 191–195.
3. Бохман Я. В. Руководство по гинекологической онкологии. — Л., 1989.
4. Григорян О. Г., Анциферов М. Б. // *Пробл. репрод.* — 2000. — № 3. — С. 21–27.
5. Дильман В. М., Берштейн Л. М., Бобров Ю. Ф. и др. // *Физиол. человека.* — 1981. — № 2. — С. 357–361.
6. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кухаркина О. Б. // *Акуш. и гин.* — 2002. — № 2. — С. 18–21.

7. Мишинева Н. Г., Назаренко Т. А., Фанченко Н. Д. // *Акуш. и гин.* — 2002. — № 2. — С. 18–25.
8. Dunaif A., Segal K. R., Futterweit W., Dobrjansky A. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 1165–1174.
9. Eagleson C. A., Gingrich M. B., Marshall J. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4047–4052.
10. Glueck C. J., Wang P., Fountaine R. et al. // *Metabolism.* — 1999. — Vol. 48. — P. 511–519.
11. Ibanez L., Valls C., Potau N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3526–3530.
12. Moghetti P., Castello R., Negri C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 139–146.
13. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Koivunen R. M. et al. // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1266–1274.
14. Nestler J. E., Jakubowicz D. J., Ewans W. S., Pasquali R. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1876–1880.
15. Poretsky L., Cataldo N. A., Rosenwaks Z., Giudice L. C. // *Endocr. Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 535–582.
16. Salha O., Martin-Hirsch P., Lane G., Sharma V. // *Hum. Reprod.* — 1997. — Vol. 12. — P. 959–962.
17. Velazquez E., Acosta A., Mendoza S. G. // *Obstet. and Gynecol.* — 1997. — Vol. 90. — P. 392–395.
18. Vrbikova J., Hill M., Starka L. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 144. — P. 69–628.

Поступила 30.08.02

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е. В. СУРКОВА, 2004

УДК 616.379-008.64-08

Е. В. Суркова

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КОНТРОЛЕ И ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

В настоящее время основные терапевтические цели при сахарном диабете определяются следующим образом: достижение и поддержание компенсации углеводного обмена, а также контроль факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эти цели убедительно обоснованы результатами исследований последних лет [10, 30, 31]. Хорошо известно также, что реализовать их невозможно без привлечения пациентов к активному участию в процессе контроля и лечения диабета.

При этом следование терапевтическому режиму является для больного диабетом, самой трудной задачей по сравнению с любым другим хроническим заболеванием. Контрольные и лечебные мероприятия, сложные технически (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии и т. д.), должны проводиться больным на протяжении всей жизни, часто на повседневной основе; они затрагивают образ жизни (питание, физическая активность), а также чреваты осложнениями (гипогликемии при приеме сахароснижающих медикаментов). В то же время, чем более активно и грамотно пациент участвует в лечении, тем лучше результаты в отношении компенсации обмена веществ, профилактики осложнений, качества жизни.

Можно утверждать, что при диабете результаты лечения всегда опосредованы поведением больного, так как именно он должен изо дня в день выполнять рекомендации врача, а это требует не только согласия с ними, но и определенных знаний и навыков и с учетом меняющихся обстоятельств жизни (разные условия питания, поездки, сопутствующие заболевания и т. д.) — принятия самостоятельных решений медицинского характера.

Изучение поведения, связанного с диабетом, представляет большой научный и практический интерес, так как в этой сфере наравне с областью фундаментальных биомедицинских исследований заключен мощный потенциал влияния на исходы заболевания.

В последние годы в литературе, посвященной проблемам лечения сахарного диабета, часто встречается термин "комплаентность", который относится к области медицинского поведения (поведения в болезни, illness behavior) и характеризует согласие больного с рекомендациями врача.

Комплаентность

Комплаентность (от англ. compliance — согласие, податливость, уступчивость) представляется наиболее очевидной характеристикой медицинского поведения и определяется как степень, в которой поведение пациента совпадает с медицинскими рекомендациями [12].

Следует отметить, что наиболее низкий уровень комплаентности ассоциируется с терапевтическими режимами, которые, во-первых, сложны, во-вторых, должны выполняться на протяжении всей жизни и, в-третьих, носят профилактический характер [13], — здесь мы видим полное совпадение с характеристиками контрольно-терапевтического режима при сахарном диабете. Обзор исследований по проблеме показывает, что лишь небольшая часть больных диабетом полностью придерживаются рекомендаций, касающихся различных составляющих терапевтического процесса, например, по поводу инсулинотерапии — 20%, питания — 65%, физических нагрузок — 19%, а все связанные с заболеванием мероприятия выполняют лишь 7% пациентов [15]. Возможно, потому, что полное соответствие поведения больного врачебным рекомендациям при этом заболевании достигается чрезвычайно трудно, понятие комплаентности применительно к диабету активно обсуждается в литературе, а определение ее в качестве конечной цели в контексте медицинского поведения подвергается критике.

Интересно, что термин "compliance" заимствован в медицинский лексикон из физики, где он определяет степень устой-

чивости к деформации эластических тел [14]. Перенос его в систему медицинских представлений, а именно на отношения врач—больной, ассоциируется с директивным врачебным подходом, который характеризуется подчиненным, пассивным положением пациента (именно такой оттенок звучит в точном переводе английского термина) и преуменьшением психологических и социальных влияний на болезнь. Директивный подход применим в условиях медицины острых состояний, когда роль пациента максимально пассивна, но оказывается несостоятельным в лечении хронически больного, активная позиция которого является непременным условием эффективности терапевтического процесса.

При диабете стремление к комплаентности необходимо, но недостаточно.

Действительно, трудно себе представить, что врач может "продиктовать" больному диабетом план лечения, который будет эффективен для него при всех обстоятельствах, и настоять на его неукоснительном выполнении. Более того, такой подход может привести к неоправданной осуждающей позиции врача, разделяющей больных на "комплаентных" (податливых, послушных) и "некомплаентных" (непослушных, сопротивляющихся указаниям врача).

В действительности на эффективное управление таким заболеванием, как сахарный диабет, влияет и множество внешних обстоятельств (уровень лечебно-профилактической помощи, поддержка семьи, финансовое положение пациента), и внутренние, психологические факторы, часть из которых будет рассмотрена ниже. Каждый пациент под их влиянием вырабатывает свою линию поведения, "стратегию совладания" с болезнью (coping behavior) [9, 25], которая может в разной степени совпадать с рекомендациями врача.

Анализ корреляций уровня гликированного гемоглобина с рядом показателей психологического и социального характера (медицинское качество жизни, стратегия совладания с болезнью, уровень знаний о диабете, отношения врач—больной и т. д.), оцениваемых с помощью стандартизованных опросников, показал, что активная стратегия совладания оказалась единственной психологической переменной, значимой для компенсации углеводного обмена. У пациентов с такой активной стратегией поведения по отношению к болезни была отмечена и большая удовлетворенность отношениями с врачами [23].

Важную роль в формировании позиции больного по отношению к заболеванию играют его субъективные представления о последнем [6, 14].

Представления о заболевании

Представления о заболевании конкретного пациента зависят от его культурного, образовательного уровня, влияния профессиональных и социальных факторов. Имеет значение и система суждений о болезнях, существующая в обществе. Весьма распространены до сегодняшних дней взгляды на человеческий организм с позиций механистического материализма: он мыслится как сложное механическое устройство, причем модель напрямую заимствуется из наиболее распространенных механических приборов своего времени. В XVII—XIX веке это часы, а в наше время — автомобильный мотор, хотя остаются популярными "водопроводные" и "гидравлические" объяснения работы органов [7]. Отсюда рассуждения о патологических процессах — "накопление шлаков", от которых требуется "очищение", "промывание". С такими представлениями человека о собственном организме хорошо соотносятся предложения "прочистить сосуды" или "отмыть печень". Древние мифологические представления о болезнях, верования в сверхъестественные силы, их вызывающие или исцеляющие, трансформировались ныне в теории "биополя", "кармы", "чакр" и т. д. [7].

Фактически во всех этих случаях речь идет о "субъективном диагнозе", который может конкурировать, вступать в конфликт с диагнозом объективным, установленным официальной медициной. Исходя из своих представлений о заболевании, пациент будет искать соответствующее лечение. Обращение к специалисту по "очищению организма" или к экстрасенсу есть медицинское поведение, основанное на определенных представлениях о заболевании.

С точки зрения клинического психолога, медицинские мифы "нельзя упразднить директивным методом, обьявив ожившие мифологические представления ложными, но можно и нужно изучать, вычитывать и расшифровывать скрытые мифы. Это поможет не утрачивать связи с реальностью, имея в виду основополагающую ограниченность мифологического сознания,

и использовать полученные знания в терапевтической практике..." [7].

Проблема субъективной стороны заболевания в отечественной психологии традиционно рассматривается в рамках учения о внутренней картине болезни, основы которого разработаны Р. А. Лурия. Он определял это понятие как "все то, что испытывает, переживает больной, всю массу его ощущений, не только местных болезненных, но его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах, все то, что связано для больного с его приходом к врачу, — весь тот огромный внутренний мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм" [3].

В. В. Николаева [4, 5] рассматривает внутреннюю картину болезни как сложное, структурированное образование, включающее в себя по крайней мере 4 уровня психологического отражения болезни: 1) уровень непосредственно-чувственного отражения болезни (обусловленные болезнью ощущения и состояния); 2) эмоциональный уровень (непосредственные эмоциональные реакции на обусловленные болезнью ощущения и эмоциональные реакции на последствия болезни в жизни человека); 3) интеллектуальный уровень (знания о болезни и рациональная оценка заболевания); 4) мотивационный уровень (возникновение новых мотивов и перестройка преморбидной мотивационной структуры). Таким образом, болезнь не только вызывает определенные симптомы и связанные с ними эмоциональные переживания, но и вносит изменения в мотивационную сферу пациента.

При современном положении в медицине, когда научно-технический прогресс неизбежно помещает в центр внимания врача результаты инструментальных и лабораторных исследований, принято учитывать, и то подчас довольно формально, лишь первый уровень чувственных ощущений (регистрируются жалобы больного по стандартному алгоритму) как имеющий непосредственное отношение к клинической картине. Переживания же больного, его представления о болезни и мотивы отодвигаются в сторону как якобы бесполезные для диагностики и лечения. Такой подход, к сожалению, "ведет к тупику недоверия, росту альтернативных, парамедицинских течений, отчуждению больного и врача, дегуманизации их отношений" [7].

Особое место как крайняя степень негативного влияния врача на формирование внутренней картины болезни занимают ятрогении — психические реакции на неосторожные высказывания или действия медицинских работников [3]. Действительно, слово врача, призванное оказывать психотерапевтическое воздействие, довольно часто становится психотравмирующим. Например, при сахарном диабете часто приходится сталкиваться с убеждением больного о плохом состоянии его сосудов в отсутствие объективных признаков их поражения, вплоть до того, что он связывает с этим боли в разных частях тела, обусловленные, например, остеохондрозом или носящие психогенный характер. Причина отчасти может быть заключена в информации полученной от врача, который стремится предупредить больного о возможных сосудистых осложнениях диабета, но при этом не адаптирует эту информацию и не контролирует, как больной ее воспринял.

Опыт изучения внутренней картины болезни совместными усилиями врачей и психологов [2, 6] не только способствует развитию нового научного направления в медицине, но и вооружает врача основами психологических знаний, которые позволяют оптимизировать индивидуальную тактику взаимодействия с пациентом.

В этом отношении важными представляются выделение и оценка тех особенностей личности пациента, которые оказывают влияние на формирование его позиции по отношению к заболеванию и его лечению.

Локус контроля

Одной из психологических характеристик, оказывающих выраженное влияние на медицинское поведение, является локус контроля (ЛК). Понятие введено Джулианом Роттером [24] и в самом широком плане означает убеждения людей относительно того, где находится источник контроля их поведения [28]. Индивидуальные различия по этому показателю рассматриваются в рамках экстерналичного и интерналичного вариантов ЛК. Лица с экстерналичным ЛК полагают, что их успехи и неудачи регулируются внешними факторами, такими как судьба, случай, другие люди и т. д. Они подвержены постороннему воздействию, стремятся следовать за руководителем, лидером. Интерналичный ЛК характеризуется твердым убеждением в возмож-

ности собственного влияния на обстоятельства жизни. Люди с интернальным ЛК мало подвержены внешнему воздействию и, напротив, стремятся контролировать поведение других. Уже ранние исследования показали, что ЛК имеет сильное влияние на медицинское поведение. В частности, интернальный ЛК в большей степени ассоциирован с активными мерами по улучшению и сохранению здоровья, такими как отказ от курения, занятия физическими упражнениями, регулярные медицинские осмотры [27, 33]. Можно сказать, что люди с интернальным ЛК в большей мере берут на себя ответственность за свое здоровье.

В условиях хронического заболевания все перечисленные особенности поведения приобретают особое значение. По данным литературы, у больных сахарным диабетом экстернальный ЛК ассоциируется с нарушениями контрольного и терапевтического режима [17], худшей компенсацией диабета [16, 26]. Напротив, интернальный ЛК связан со стремлением пациента приблизить метаболические показатели к идеальным величинам [22].

Более подробное исследование медицинского ЛК (или ЛК в болезни) у больных сахарным диабетом позволяет выделить по крайней мере 4 основных типа отношения к заболеванию и его лечению [1]; 2 из них — "фаталистический" и "врачебный" — связаны с экстернальным ЛК. При 1-м больной полагает, что благоприятный исход заболевания является лишь результатом случая, на течение болезни влиять невозможно и поэтому участие в лечении бесполезно; при 2-м — полностью адресует ответственность за результаты лечения медицинским работникам. Остальные 2 варианта типов отношения к заболеванию — "самостоятельный" и "самообвиняющий" — ассоциируются с интернальным ЛК. При 1-м больной убежден в собственных возможностях влиять на течение заболевания и в необходимости своего участия в лечебном процессе, при 2-м — охвачен переживаниями собственной вины (чаще, разумеется, мнимой) за возникновение или ухудшение в течении заболевания.

При таком более подробном рассмотрении ни экстернальный, ни интернальный ЛК не представляются однозначно "плохим" или "хорошим" для успешного лечения диабета. Серьезные затруднения в терапевтическом процессе могут возникнуть не только при фаталистическом варианте экстернального ЛК, но и при самообвиняющем — интернального. В то же время, учитывая особенности врачебного варианта экстернального ЛК, можно добиться хороших результатов лечения, построив отношения с пациентом соответствующим образом. Представляющаяся же на первый взгляд идеальной самостоятельная позиция по отношению к лечению иногда может приводить больного к игнорированию рекомендаций врачей и попыткам найти "исцеление" на разнообразных путях альтернативной медицины.

Возможность диагностики и использование адекватных индивидуализированных подходов позволяют рассчитывать на максимальный эффект в каждом случае [1]. Фактически речь идет о том, чтобы врач владел знаниями и умениями, позволяющими помогать пациенту в формировании адекватного медицинского поведения.

В частности, необходимо представлять, как вообще человеческое поведение меняется.

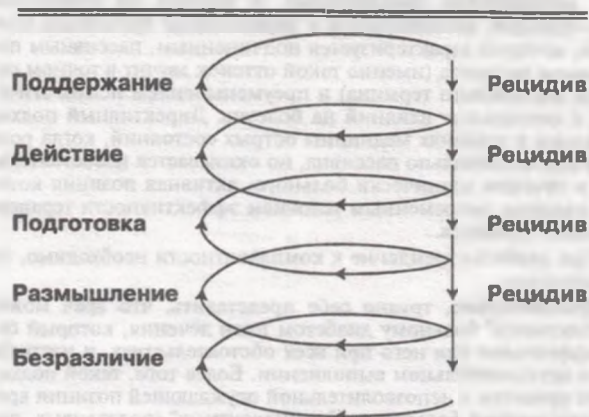
Спиральная модель изменения поведения

Обычно процесс изменения поведения представляется в виде двоякого (дихотомического) выбора: человек либо прекращает курить, либо продолжает; ведет малоподвижный образ жизни либо становится более активным; соблюдает здоровую диету и снижает массу тела либо продолжает питаться неправильно и сохраняет ее избыток и т. д.

Альтернативный подход, предложенный J. Prochaska [18—21], рассматривает процесс изменения человеческого поведения (в области здорового образа жизни и лечения хронических заболеваний) как ряд последовательных стадий, в целом напоминающий спираль (см. рисунок).

Первоначально он был изучен применительно к отказу от курения, в дальнейшем — к соблюдению диеты, физическим упражнениям и самостоятельному управлению диабетом [29]. На стадии, предшествующей размышлению (безразличия), пациенты не осознают, что их поведение является проблемным, приносит вред здоровью, и избегают обсуждения этой темы, в частности, возможностей его перемены. Переходя к стадии размышления, пациенты начинают обдумывать и обсуждать свое поведение, связанное с заболеванием. Они признают, что их поведение не является правильным и что они могут получить пользу в случае его изменения, однако еще не в состоянии решить, что в большей степени принесет им эта перемена: преимущества или трудности и потери. Стадия подготовки завер-

Спиральная модель изменения поведения



шается принятием решения, что характеризуется твердым намерением пациента осуществить перемены в своем поведении, он обдумывает конкретные планы действий, в частности, как преодолеть трудности и препятствия. На стадии действия пациент адаптируется к новому стилю поведения и борется со старыми привычками. Через некоторое время можно говорить о поддержании адекватного заболеванию поведения [11].

Автор "спиральной модели" J. Prochaska критиковал традиционные профилактические программы, в частности программы обучения хронически больных, в связи с тем, что они не учитывают различные стадии, на которых находятся разные пациенты, вступающие в эти программы. Предполагается, что все участники таких программ готовы к переменам в поведении. Однако это не так, и во многом поэтому результаты обучения у ряда больных разочаровывают [19].

Исследования подтверждают существование перечисленных стадий и свидетельствуют о том, что реальное поведение пациентов соответствует определенной стадии, например, относительно адекватного питания при диабете [32].

Кроме того, типичным в описанном процессе изменения поведения является рецидив, т. е. возврат к прежнему, "неправильному" поведению, который может случаться на любой из перечисленных выше стадий [8, 11]. Эта вполне характерная для динамики человеческого поведения стадия может вызывать недоумение и негодование врача, если он не обладает соответствующими знаниями. Однако рецидив не означает окончания процесса. Большинство пациентов, переживающих такой эпизод, вновь включаются в процесс поведенческих перемен, причем рецидив, представляющий сугубо отрицательным событием, вполне может составить положительный опыт как для пациента, так и для врача [8].

Основной целью медицинских профессионалов, работающих с хронически больными, в контексте спиральной модели является соотнесение тактики ведения больного с актуальной стадией "спирали": стимулирование к переходу на более высокий ступень, поддержка в случае рецидива и профилактика последующих рецидивов. Так, на стадии размышления, а также на предшествующей ей стадии самой уместной тактикой является предоставление пациенту информации о существующих проблемах со здоровьем и возможностях их контроля. При подготовке к действию пациент нуждается в поддержке со стороны врача и в конкретных советах, "как начать". С пациентами, уже являющимися активными участниками лечебного процесса, необходимо обсуждать наиболее эффективные стратегии медицинского поведения, а также проводить профилактику возможных рецидивов.

Для врача, оказывающего помощь больным диабетом, знакомство с психологией — не просто проявление интереса к другой области знаний, объектом которой также является человек. Без таких знаний врач, например, не может оценить причины, по которым один больной не достигает должного уровня компенсации, в то время как другой добивается успеха [11]. Следовательно, невозможно и построение эффективных индивидуальных терапевтических стратегий. Овладение знаниями в области психологии, а также сотрудничество с психологами как в области научных исследований, так и в клинической практике — путь к повышению эффективности терапевтического процесса, в частности к созданию оптимальных отношений врача и больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферова М. Б., Дробизев М. Ю., Суркова Е. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 4. — С. 23–27.
2. Добровольский А. В. Клинические особенности ишемической болезни сердца и внутренняя картина болезни (психологические и психопатологические проявления): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
3. Лурья Р. А. Внутренняя картина болезни и иатрогенные заболевания. — М., 1977.
4. Николаева В. В. // Психологические проблемы психогигиены, психопрофилактики и медицинской психологии. — Л., 1976. — С. 95–98.
5. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику. — М., 1987.
6. Соколова Е. Т., Николаева В. В. Особенности личности при пограничных состояниях и соматических заболеваниях. — М., 1995.
7. Тхостов А. Ш. Психология телесности. — М., 2002.
8. Basler H.-D. // New Trends in Patient Education / Eds J.-Ph. Assal et al. — Amsterdam, 1995. — P. 93–98.
9. Bombardier C. H., D'Amico C., Jordan J. S. // Behav. Res. Ther. — 1990. — Vol. 28. — P. 297–304.
10. DCCT: Diabetes Control and Complications Trial Research Group // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, N 14. — P. 977–986.
11. Doherty Y., James P. // Psychology in Diabetes Care / Eds F. J. Snoek et al. — Chichester, 2000. — P. 98–139.
12. Dupuis A. // Diabetes Care. — 1980. — Vol. 3. — P. 117–120.
13. Follansbee D. J., LaGreca A. M., Citrin W. S. // Diabetes. — 1983. — Vol. 32. — Suppl. 1. — P. 37A.
14. Lacroix A., Assal J.-Ph. Therapeutic Education of Patients. — Paris, 2000.
15. McNabb W. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 2. — P. 215–218.
16. O'Connor P. J., Crabtree B. F., Abourizk N. N. // J. Am. Board Fam. Pract. — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 381–387.
17. Peyrol M., Rubin R. R. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 9. — P. 994–1001.
18. Prochaska J. O., DiClement C. C. // J. Consult. Clin. Psychol. — 1983. — Vol. 51. — P. 390–395.
19. Prochaska J. O. // Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 805–807.
20. Prochaska J. O., DiClement C. C., Norcross J. O. // Am. Psychol. — 1992. — Vol. 47. — P. 1102–1114.
21. Psychology in Diabetes Care / Eds F. J. Snoek et al. — Chichester, 2000.
22. Reynaert C., Janne P., Donckier J. et al. // Diabete Metab. — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 180–187.
23. Rose M., Fliege H., Hildebrandt M. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 35–42.
24. Rotter J. // J. Consult. Clin. Psychol. — 1975. — Vol. 43. — P. 56–67.
25. Schussler G. // Soc. Sci. Med. — 1992. — Vol. 34. — P. 427–432.
26. Schwartz L. S., Coulson L. R., Toovy D. et al. // Gen. Hosp. Psychiatry. — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 19–26.
27. Strickland B. R. // J. Consult. Clin. Psychol. — 1978. — Vol. 46. — P. 1192–1211.
28. Strickland B. R. // Am. Psychol. — 1989. — Vol. 44. — P. 1–12.
29. Trigwell P., Grant P. J., House A. // J. Psychosom. Res. — 1997. — Vol. 43. — P. 307–315.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 703–713.
32. Vallis M., Ruggiero L., Green G. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1468–1474.
33. Wallston K. A., Wallston B. S. // Social Psychology of Health and Illness / Eds G. Sanders, J. Suls. — New York, 1982.

Поступила 23.05.03

◆ СУЖДЕНИЯ, МНЕНИЯ, ГИПОТЕЗЫ

© К. ЧИЧИНАДЗЕ, 2004

УДК 612.6

К. Чичинадзе

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

Кафедра медицинской физики, биофизики и кибернетики Тбилисского государственного медицинского университета

В научной литературе довольно много написано о гормональной регуляции полового поведения у млекопитающих (крыс, хомяков, морских свинок, приматов), а проблемами полового поведения людей заполнены не только научные журналы. Однако, на наш взгляд, есть ряд вопросов, которые не укладываются в более или менее общепринятые схемы. В частности, из литературы известно, что половое влечение — либидо у женщин — формируется с помощью мужских половых гормонов — андрогенов, и увеличение их концентрации в крови усиливает половое поведение вообще [3], в то время как половое поведение у самок млекопитающих проявляется с помощью эстрогенов. Об этом ярко свидетельствуют многочисленные эксперименты, когда введение самкам капсул с эстрадиолом вызывало у них эструс и связанное с ним половое поведение. Между этими двумя полюсами стоят приматы (вернее, высшие приматы), которые «чувствительны» и к тем и к другим гормонам [2]. В то же время у самцов млекопитающих половое поведение регулируется теми же гормонами, что и у мужчин. На этом фоне тем более абсолютно не ясен биологический смысл этих тонких биохимических эволюционных изменений, повлекших за собой такие резкие, можно сказать, инверсионные изменения в гормональной регуляции полового поведения у женщин. А имеют ли эти изменения на самом деле место? На первый взгляд, как будто имеют. В отличие от самок млекопитающих, которые про-

являют половое поведение только во время эструса (а у некоторых видов это случается только раз в году), женщина может проявлять половое поведение в любое время с момента полового созревания до старости. Но мы собираемся объяснить этот и ряд других феноменов с других позиций.

Общезвестно, что в компоненте полового поведения различают центральный и периферический механизмы. Центральный соответствует мотивационному компоненту, а периферический связан с проявлениями чисто воспроизводительного поведения: у самцов это эрекция и семяизвержение, а у самок — принятие лордозной позы. Мотивационный компонент поведения можно считать аналогом либидо у человека. У животных же он выявляется рядом косвенных показателей, такими как обнюхивание гениталий [8], степень близости к особи противоположного пола — в методике открытого поля [9], а также латентностью садки и постэкуляторным интервалом (последние 2 только у самцов) [15] и др. Неоднозначность этих методик (некоторые требуют самого акта копуляции, некоторые — нет) вытекают из того факта, что у животных существование полового возбуждения вообще и тем более его степень трудно оценить без наличия самого факта полового сношения, поскольку они не обладают психикой, и возможности вербального контакта человек—животное практически равны нулю.

Этим не исчерпывается классификация полового поведения. Его делят также на поведение процептивное (ухаживательное) и рецептивное (спаривательное). Существуют и другие классификации, но все они так или иначе выделяют мотивационную и непосредственно "механическую" (двигательную) стороны [4].

Как подчеркивают исследователи, если у самцов млекопитающих разные гормоны стимулируют разные фазы полового поведения [9], то у самок подобной дифференциации не наблюдается. Их половое поведение целиком и полностью определяется эстрогенами и, возможно, частично прогестероном. Хотя были исследования, в которых зафиксирована его индукция у самок (иногда у овариэктомизированных) тестостероном и даже 5α -восстановленным метаболитом — дигидротестостероном, авторы некоторых из этих исследований не придавали этому значения и сами считали такое поведение возникшим либо на условно-рефлекторной основе, либо в результате активности самок [1, 5, 13].

Если касаться только гормональных индукторов поведения и не касаться негормональных, то, опираясь на эти и другие эксперименты, мы предположили, что центральный мотивационный компонент полового поведения (половое влечение) у самок млекопитающих опосредуется и стимулируется преимущественно мужскими половыми гормонами — андрогенами, и в этом они похожи на женщин, у которых либидо (аналог мотивирующего компонента) стимулируется именно андрогенами, в то время как периферический, "двигательный", компонент опосредуется женскими половыми гормонами эстрогенами и, возможно, частично прогестероном.

Наша концепция довольно хорошо выглядит на фоне аналогичного "распределения" гормонов между центральными и периферическими компонентами полового поведения у самцов. Только у них центральный компонент возбуждается тестостероном (и/или продуктами его ароматизации — эстрогенами), а периферический — дигидротестостероном (его неароматизируемым метаболитом) [4, 7]. Она (наша концепция) снимает вопрос о том, что если у самцов центральные и периферические компоненты поведения в ЦНС связаны с различными структурами (мотивационный компонент с преоптической областью, а двигательный — с задней долей гипоталамуса) и, следовательно, регулируется разными гормонами [7], почему у самок дела не должны обстоять так же? Ведь у них тоже эти компоненты в головном мозге "разведены" по разным структурам.

Поскольку половое поведение — двухкомпонентный акт (опосредованный двумя различными структурами мозга), то его целостное проведение должно быть связано с двумя группами гормонов как у самцов (это общеизвестный факт), так и у самок (согласно нашей концепции).

Правда, по нашему мнению, возбуждение центрального компонента поведения связано как с ароматизируемыми, так и с неароматизируемыми андрогенами, т. е. оно не зависит от ароматизации тестостерона.

Кроме тех экспериментов, в которых прямо было показано стимулирование андрогенами у самок полового влечения, можно привести другие, которые косвенно подтверждают правильность нашей концепции, например эксперименты на овариэктомизированных морских свинках, введение которым эстрадиола было недостаточно для проявления ими полового поведения [2].

Из нашей концепции следует, что только андрогенная стимуляция самок (естественно, в физиологических, а не фармакологических дозах — негативные последствия такого воздействия понятны, наверное, всем) усилит половое влечение, но не закончится спариванием, поскольку для его осуществления нужны совсем другие гормоны — эстрогены, т. е. полового поведения как целостного явления не будет. Поэтому сами исследователи при интерпретации вышеупомянутых экспериментов так "открещивались" от своих результатов. Невозможность проявления полового поведения при наличии полового влечения без факторов, стимулирующих периферический механизм размножения, подтверждается косвенными фактами. Правда, опыты были проведены на самцах, но это не меняет сути. Известно, что тироксин, усиливая половое влечение (т. е., центральный компонент), тем временем ослабляет периферический компонент полового поведения. После введения тирокина, как пишут авторы, у некоторых животных наряду с усилением мотивационного компонента наблюдалось подавление периферического, а у других — полная "асексуальность" [5]. Результаты опытов выглядят для авторов двойственными и парадоксальными. Они таковыми и были бы, если бы не наша концепция. Дело в том, что "асексуальность" это те животные, у которых, несмотря на активацию мотивационного компонента, полностью, а не

частично, как у других, подавлен периферический компонент — вот они и кажутся "асексуальными". В приведенных экспериментах подавление периферического компонента полового поведения было воспринято учеными как полная "асексуальность", несмотря на усиление полового влечения у животных, т. е. возбуждается центральный (мотивационный) и подавляется периферический. Отсюда целостный акт полового поведения не может сформироваться. Нечто подобное происходит и с самками, когда они получают только андрогены.

Почему же тогда введение самкам эстрогенов усиливает половое поведение, если при этом активируется только периферический компонент? Мы можем предполагать, что, во-первых, возможно, эстрогены частично опосредуют и возбуждение мотивационного компонента, и, во-вторых, весьма вероятно, что фоновая концентрация андрогенов в организме самок достаточна для того, чтобы вместе со слабым возбуждающим эффектом эстрогенов обеспечить возбуждение центра полового влечения у тех видов животных, для которых введения эстрогенов достаточно для проявления полового поведения. Косвенным подтверждением этого можно считать тот факт, что у женщин фоновый уровень тестостерона в крови обеспечивает у них либидо в течение всего года и в любом периоде менструального цикла (правда, как остроумно и справедливо заметил Р. Шорт, "если какой-нибудь мужчина решит, что женщина всегда готова ответить на его притязания, то он может оказаться в весьма затруднительном положении" [12]). Этим самки чем-то похожи на самцов довольно многих видов млекопитающих, которые готовы к случке каждый раз, когда поступает адекватный стимул, несмотря на сезонный ритм этого животного [7].

Исходя из этого, можно утверждать, что при естественном эстральном цикле половое поведение самок связано в первую очередь с увеличением уровня эстрогенов в крови, поскольку именно они опосредуют периферический компонент поведения. Конечно, при эструсе, вероятно, несколько растет и половое влечение вследствие возможного увеличения концентрации тестостерона. Во всяком случае у женщин в середине менструального цикла отмечается незначительное, но статистически достоверное повышение уровня тестостерона в крови [6].

Вернемся к основной теме статьи. Если у самок половое влечение связано с андрогенами, а спаривательное поведение является только после эндогенной или экзогенной стимуляции эстрогенами, почему у женщин для проявления и усиления полового поведения совершенно достаточно наличия в крови определенного уровня (фона) андрогенов, а не эстрогенная стимуляция? Тем более что, согласно нашей концепции, и у самок млекопитающих, и у женщин половое влечение связано с андрогенами.

Дело в том, что у людей вследствие высокого уровня развития ЦНС наличие определенного андрогенного фона, формирующего либидо, совершенно достаточно для проявления полового поведения. Это ведь естественно: если у человека есть определенная потребность, он в состоянии без всякого гормонального стимулирования к проведению данного акта. В аналогичной ситуации (т. е. при андрогенном стимулировании) у самок для проведения периферического этапа полового поведения нужна еще и стимуляция другими гормонами (эстрогенами). А недостаточная концентрация эстрогенов в крови делает невозможным спаривание как таковое, несмотря на возбуждение центра мотивации.

Следовательно, мы утверждаем: ошибочная мысль о том, что половое поведение самок млекопитающих и женщин опосредуется различными гормонами, связана исключительно с неадекватной оценкой сложности ЦНС у самок млекопитающих, с одной стороны, и женщин — с другой, и его ролью в половом поведении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В. В. // Физиол. журн. СССР. — 1971. — № 1. — С. 124—125.
2. Бабичев В. Н., Ельцева Т. В. // Успехи соврем. биол. — 1984. — Т. 98, вып. 3. — С. 431—445.
3. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1989.
4. Гладкова А. И. // Фармакол. и токсикол. — 1986. — Т. 49. — С. 33—37.
5. Гладкова А. И., Карпенко Н. А. // Успехи физиол. наук. — 1992. — Т. 23, № 1. — С. 103—119.
6. Дисфалози Е., Лэндгрэн Б. М. // Регуляция генеративной функции человека. — Копенгаген, 1978. — С. 20—71.
7. Думитру И. и др. Физиология и патофизиология воспроизводства человека. — Бухарест, 1981.

8. Пошивалов В. П., Ходько С. Т. // Журн. высш. нервн. деят. — 1979. — Т. 29, № 4. — С. 768—775.
9. Bures J., Buresova O., Huston J. Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior. — Amsterdam; New York, 1983.
10. Gray D., Gorralka B. B. // Psychoneuroendocrinology. — 1980. — Vol. 5. — P. 157—175.
11. The Hamster. Reproduction and Behavior / Ed. H. I. Siegel. — New York; London, 1985.
12. Hormonal Control of Reproduction. Book 3. — Cambridge, 1984.
13. Mode A. et al. // J. Endocrinol. — 1984. — Vol. 100. — P. 245—248.
14. Schmid R. F., Thews G. Human Physiology. — Berlin; Heidelberg, 1983.

Поступила 12.03.01.

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© Н. В. САВИНОВА, Е. Г. БУТОЛИН, 2004

УДК 616.379-008.64-07:616.71-018.4-008.939.629-02:613.863]-092.9

Н. В. Савинова, Е. Г. Бутолин

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА В КОСТНОЙ ТКАНИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Кафедра биохимии (зав. — проф. Е. Г. Бутолин) Ижевской государственной медицинской академии

Целью работы явилось изучение динамики показателей обмена коллагена в костной ткани крыс при хроническом стрессе на фоне аллоксанового диабета. Проведено сравнительное исследование содержания свободного гидроксипролина, суммарного коллагена и его фракций в костной ткани крыс с аллоксановым диабетом и с сочетанием последнего с иммобилизационным стрессом. В сыворотке крови экспериментальных животных определяли концентрацию С-пептида и инсулина. В исследуемых тканях крыс с аллоксановым диабетом, подвергавшихся стрессовым воздействиям, количество нейтрально-носоластворимой фракции коллагена было ниже, а цитратрастворимой — выше по сравнению с "изолированным" диабетом. В обеих опытных группах животных на протяжении всего эксперимента концентрация нейтрально-носоластворимой фракции коллагена в изучаемых тканях коррелировала с уровнем инсулина в крови. Содержание суммарного коллагена в костной ткани крыс с аллоксановым диабетом и дополнительной стрессовой нагрузкой было пониженным по сравнению с "изолированным" диабетом.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, инсулин, хронический стресс, 11-оксикортикостероиды, коллаген, фракции коллагена, костная ткань.

The study was undertaken to examine the time course of changes in the parameters of collagen metabolism in the bone of rats with alloxan diabetes under chronic stress. The levels of free hydroxyproline, total collagen and its fractions were comparatively studied in the bone of rats with alloxan diabetes alone and in combination with immobilization stress. The concentrations of C-peptide and insulin were measured in the serum of experimental animals. In the studied tissues of rats with alloxan diabetes exposed to stress, the content of a neutrally salt-soluble fraction of collagen was less and that of the citrate-soluble fraction was higher than that in rats with isolated diabetes. The concentration of a neutrally salt-soluble fraction of collagen in the studied tissues correlated with the blood level of insulin in both experimental groups of animals throughout the experiment. The content of total collagen in the bone of rats with alloxan diabetes and an additional stress load was less than that in rats with isolated diabetes.

Key words: alloxan diabetes, insulin, chronic stress, 11-oxycorticosteroids, collagen, collagen fractions, bone tissue.

Остеопатия является одним из проявлений и осложнений сахарного диабета [2, 4, 5]. Метаболические нарушения, развивающиеся на фоне абсолютного или относительного дефицита инсулина и повышенной секреции контринсулярных гормонов, отражаются на состоянии белковой матрицы кости, прежде всего коллагена [3, 11]. Известно, что от функционального состояния коллагена зависят динамическая устойчивость костной ткани, ее резистентность и адаптация к воздействию различных экстремальных факторов.

Под влиянием стрессовых воздействий наступает состояние декомпенсации сахарного диабета с выраженным повышением активности контринсулярных гормонов [1], что, очевидно, может усугубить изменения в метаболизме коллагена костной ткани.

Цель данной работы — изучение динамики показателей обмена коллагена в костной ткани крыс при хроническом стрессе на фоне аллоксанового диабета.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 106 белых беспородных крысах-самцах массой 180—220 г. Обследовали 3 группы животных. Контрольную группу составили 10 интактных крыс, которым ежедневно подкожно вводили 1 мл 0,9% раствора NaCl. У животных двух других групп вызывали инсулинзависимый диабет

путем однократного подкожного введения аллоксана тетрагидрата ("Fluka Chemica", Швеция) в дозе 170 мг/кг [6]: 1-ю группу составили 44 крысы с индуцированным диабетом, которые находились на обычном режиме вивария, животных 2-й группы (52 крысы) подвергали ежедневной 2-часовой иммобилизации в течение 30 дней. Воспроизведение стресса контролировали по совокупности следующих факторов: наличию мелкоточечных кровоизлияний на слизистой оболочке желудка, увеличению массы надпочечников и повышению содержания 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови подопытных крыс по сравнению с контрольными. Животных забивали путем декапитации под кратковременным эфирным наркозом на 5, 10, 15, 20, 30-й день эксперимента с целью выявления динамики изучаемых показателей.

В гомогенатах диафиза бедренной кости (преобладает компактный тип костной ткани) и тела II поясничного позвонка (преобладает губчатый тип костной ткани) определяли содержание суммарного коллагена (СК) по количеству гидроксипролина [10]; содержание фракций коллагена: нейтрально-носоластворимой (НРК), цитратрастворимой (ЦРК), нерастворимой (НК) [7]; содержание свободного гидроксипролина (СГ) [10]. В крови определяли концентрацию 11-ОКС [8], а также содержание инсулина и С-пептида радиоиммунологическим методом с использованием тест-наборов для определения инсулина — "Рио-ИНС-ПГ-¹²⁵I" (Беларусь), С-пептида — "IMMUNOTECH С-

Таблица 1

Концентрация С-пептида и инсулина в крови крыс при хроническом стрессе на фоне аллоксанового диабета ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	День эксперимента				
		5-й	10-й	15-й	20-й	30-й
С-пептид, нг/мл	2,49 ± 0,12	1,92 ± 0,08*	1,2 ± 0,04***	1,30 ± 0,05***	0,66 ± 0,04***	0,75 ± 0,03***
Инсулин, пмоль/л	117,31 ± 11,9	1,41 ± 0,16**^	0,7 ± 0,02***^^	1,60 ± 0,11**	1,41 ± 0,11**^^	0,84 ± 0,06***
		91,64 ± 6,4	56,34 ± 2,1**	54,53 ± 1,7**	41,92 ± 2,7**	46,70 ± 0,9**
		71,68 ± 2,3**^	32,27 ± 1,3***^^	43,74 ± 1,4***^^	27,76 ± 1,2***^^	22,24 ± 0,3***^^

Примечание. В числителе — концентрация инсулина и С-пептида в крови крыс с аллоксановым диабетом, в знаменателе — при сочетании аллоксанового диабета с иммобилизационным стрессом. * — достоверность различий с контролем; ^ — между аллоксановым диабетом и сочетанием диабета со стрессом. Одинарный символ — $p < 0,05$; двойной — $p < 0,01$; тройной — $p < 0,001$.

peptid IRMA" (Чехия). Количество НРК, ЦРК, НК, СК и СГ выражали в миллимолях гидроксипролина на 1 кг сухой массы ткани (в ммоль/кг), инсулина — в пикомолях на 1 л сыворотки крови (в пмоль/л), С-пептида — в нанограммах на 1 мл сыворотки крови (в нг/мл). Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики, достоверность изменений (p) определяли по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

Введение животным аллоксана вызвало развитие стойкой гипоинсулинемии (табл. 1), причем концентрация С-пептида и инсулина в крови снижалась в динамике эксперимента и к 30-му дню исследования составила 30 и 39% соответственно ($p < 0,001$) от контрольных значений. Уровень инсулина в крови у крыс с аллоксановым диабетом, подвергавшихся иммобили-

зационному стрессу, был ниже, чем у животных с "изолированным" диабетом, на протяжении всего эксперимента. В этих условиях концентрация С-пептида в крови в первые 10 дней была ниже, а в последующие дни опыта — выше, чем у крыс с индуцированным диабетом.

Инсулиновой недостаточности отводится основное место в развитии остеопатии при сахарном диабете [2, 3]. Известно, что инсулин оказывает стимулирующее действие на метаболизм костной ткани, в том числе и на обмен коллагена в ней.

Метаболизм коллагена определяется взаимодействием процессов биосинтеза и распада данного биополимера. На преобладание анаболических процессов указывает увеличение содержания СК и его фракций НРК и НК. Катаболические процессы характеризуются повышением концентрации ЦРК, СО и снижением — СК [9]. У животных с экспериментальным диабетом по сравнению с контрольной группой наблюдали изменения

Таблица 2

Показатели обмена коллагена (в ммоль/кг) в диафизе бедренной кости крыс с аллоксановым диабетом в условиях хронического стресса ($M \pm m$)

День опыта	НРК	ЦРК	НК	СК	СГ
Контроль	3,76 ± 0,22	1,39 ± 0,12	155,96 ± 5,12	164,72 ± 4,13	1,51 ± 0,11
5-й	4,22 ± 0,28	2,74 ± 0,16***	135,52 ± 7,70*	146,04 ± 6,51*	3,09 ± 0,18***
	3,95 ± 0,26	2,18 ± 0,13**	143,02 ± 5,12	152,53 ± 8,39	2,29 ± 0,11***
10-й	3,68 ± 0,37	1,72 ± 0,14	148,47 ± 7,09	154,81 ± 6,44	1,81 ± 0,15
	2,44 ± 0,27**	1,29 ± 0,14	127,36 ± 8,31*	136,12 ± 7,07**	1,38 ± 0,17
15-й	3,10 ± 0,27	1,94 ± 0,16*	132,98 ± 7,19*	139,17 ± 7,26*	2,96 ± 0,13***
	3,01 ± 0,24*	1,20 ± 0,11	138,25 ± 7,67	147,94 ± 7,60	1,45 ± 0,17
20-й	2,83 ± 0,26*	1,02 ± 0,08*	136,21 ± 6,91	144,82 ± 6,46*	1,04 ± 0,07**
	1,91 ± 0,18***	1,10 ± 0,08	130,76 ± 6,64*	137,27 ± 6,80**	1,23 ± 0,11
30-й	3,03 ± 0,23*	1,21 ± 0,07	129,40 ± 7,64*	137,60 ± 6,54**	1,46 ± 0,14
	2,35 ± 0,20**	1,94 ± 0,13*	118,50 ± 6,80**	125,35 ± 7,43**	2,01 ± 0,17*

Примечание. Здесь и в табл. 3 в числителе — показатели обмена коллагена в костной ткани крыс с аллоксановым диабетом, в знаменателе — при сочетании аллоксанового диабета с иммобилизационным стрессом. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Таблица 3

Показатели обмена коллагена (в ммоль/кг) в теле II поясничного позвонка крыс с аллоксановым диабетом в условиях хронического стресса ($M \pm m$)

День опыта	НРК	ЦРК	НК	СК	СГ
Контроль	4,58 ± 0,31	2,52 ± 0,15	212,38 ± 6,51	225,34 ± 7,83	2,10 ± 0,23
5-й	5,15 ± 0,36	3,93 ± 0,29**	191,03 ± 7,04*	207,42 ± 7,86	3,85 ± 0,32**
	4,96 ± 0,39	4,12 ± 0,30***	180,74 ± 9,10*	196,37 ± 9,50*	4,04 ± 0,33***
10-й	4,84 ± 0,35	3,32 ± 0,27*	184,93 ± 7,31*	203,23 ± 6,51*	3,70 ± 0,31**
	3,13 ± 0,24**	2,02 ± 0,21	203,23 ± 8,76	215,43 ± 8,11	1,91 ± 0,25
15-й	4,30 ± 0,33	1,57 ± 0,23*	206,38 ± 7,94	216,39 ± 7,34	2,24 ± 0,24
	3,66 ± 0,31	2,36 ± 0,19	195,99 ± 6,71	209,33 ± 6,60	2,02 ± 0,23
20-й	3,24 ± 0,35*	1,24 ± 0,15**	181,12 ± 6,95**	190,17 ± 7,26**	1,33 ± 0,19*
	3,16 ± 0,25**	2,71 ± 0,28	178,83 ± 8,60**	189,12 ± 8,77**	2,14 ± 0,27
30-й	2,86 ± 0,27**	2,76 ± 0,18	168,73 ± 6,60**	177,30 ± 6,41***	2,38 ± 0,29
	3,48 ± 0,24*	3,24 ± 0,27*	152,52 ± 6,45***	163,96 ± 6,82***	3,10 ± 0,30*

показателей обмена коллагена в исследуемых тканях. Концентрация НРК в диафизе бедренной кости (табл. 2) снижалась в динамике опыта и максимально отличалась от контроля на 20-й и 30-й дни опыта на 25 и 19% соответственно ($p < 0,05$). Количество ЦРК и СГ в первые 15 дней эксперимента было значительно выше контрольных данных, а к 30-му дню опыта не отличалось от них. Содержание НК и СК было достоверно ниже контроля в течение всего опыта, исключая 10-й день исследования.

В группе животных с индуцированным диабетом, подвергавшихся стрессовым воздействиям, количество СГ и ЦРК в диафизе бедренной кости в первые 15 дней эксперимента было ниже, а в последней декаде выше, чем в группе крыс с "изолированным" диабетом. Концентрация НРК у крыс 2-й группы была значительно ниже соответствующего показателя крыс 1-й группы в течение всего эксперимента, хотя динамика этой растворимой фракции коллагена в обеих группах крыс носила одинаковую направленность. Содержание СК и НК в диафизе бедренной кости было выше у крыс с "изолированным" диабетом, исключая 5-й день исследования.

В теле II поясничного позвонка крыс с аллоксановым диабетом (табл. 3) уровень НРК был достоверно ниже контрольных данных на 20-й и 30-й дни исследования на 29% ($p < 0,05$) и 38% ($p < 0,01$) соответственно. Количество ЦРК, увеличенное в первые 10 дней опыта, затем снижалось, достоверно отличаясь от контроля на 15-й и 20-й дни эксперимента на 36% ($p < 0,05$) и 51% ($p < 0,01$) соответственно. Содержание НК и СК было ниже контрольных значений в течение всего эксперимента, максимально отличаясь от них на 30-й день исследования на 20% ($p < 0,01$) и 21% ($p < 0,001$) соответственно.

При дополнительной стрессовой нагрузке на крыс с аллоксановым диабетом на протяжении эксперимента (исключая 10-й день) наблюдалось увеличение количества СГ и ЦРК в теле II поясничного позвонка по сравнению с "изолированным" диабетом. Для крыс 2-й группы была характерна более низкая концентрация НРК в течение опыта, за исключением 30-го дня. Кроме того, у животных этой группы отмечалось значительное снижение содержания НК и СК в теле II поясничного позвонка, особенно выраженное к 30-му дню исследования.

Таким образом, изменения метаболизма коллагена в исследуемых тканях крыс с сочетанием диабета и стресса характеризовались преобладанием катаболических процессов, о чем свидетельствует снижение содержания НРК, НК и СК, а также повышение концентрации ЦРК и СГ. Необходимо отметить, что уменьшение количества СК было более значительным в позвонке, чем в диафизе бедренной кости крыс обеих экспериментальных групп. Возможной причиной таких изменений является дефицит инсулина, наиболее выраженный в группе крыс с индуцированным диабетом, подвергавшихся иммобилизации. В условиях недостатка этого гормона снижается скорость анаболических реакций, о чем свидетельствует уменьшение содержания НРК в исследуемых тканях, причем этот показатель на протя-

жении всего эксперимента коррелировал с концентрацией инсулина в сыворотке крови крыс с аллоксановым диабетом ($r = 0,79$; $p < 0,001$) и крыс с сочетанием диабета и стресса ($r = 0,81$; $p < 0,001$).

Кроме того, длительная иммобилизация крыс с аллоксановым диабетом привела к более значительному увеличению концентрации И-ОКС в плазме крови в первые 15 дней эксперимента по сравнению с "изолированным" диабетом. Так, на 5-й день исследования этот показатель был выше на 91% ($p < 0,001$), на 10-й день — на 76% ($p < 0,001$), на 15-й день — на 68% ($p < 0,001$) в крови крыс с аллоксановым диабетом, подвергавшихся стрессовым воздействиям. Возможно, что тормозящее влияние на синтез коллагена оказало и повышение в крови уровня глюкокортикоидов.

Выводы

1. Изменения в обмене коллагена костной ткани крыс с аллоксановым диабетом и с сочетанием последнего со стрессом носят однонаправленный характер.
2. Дополнительная стрессовая нагрузка приводит к более значительному снижению скорости синтетических процессов и к активации процессов распада в обмене коллагена костной ткани крыс с аллоксановым диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестиади З. Г., Федаш В. В. // Стресс, адаптация и дисфункции: Тезисы IV Всесоюзного симпозиума. — 1991. — С. 123.
2. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994. — С. 236—241.
3. Вартамян К. Ф. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 4. — С. 31—33.
4. Калинин А. П. и др. Диабетическая стопа. — Бишкек, 2000. — С. 84—105.
5. Кистаури А. Г. // Сов. мед. — 1982. — № 2. — С. 32—36.
6. Пальчикова Н. А., Селятицкая В. Г., Шорин Ю. П. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 4. — С. 65—68.
7. Прошина Л. Я., Приваленко М. Н. // Вопр. мед. химии. — 1982. — Т. 28, вып. № 1. — С. 115—119.
8. Резников А. Г. Методы определения гормонов: Справочное пособие. — Киев, 1980. — С. 399.
9. Слауцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л., 1969. — С. 140—155.
10. Шараев П. Н., Богданов Н. Г., Ямолдинов Р. Н. // Бюл. эксп. биол. — 1975. — Т. 81, № 6. — С. 665—666.
11. Brenner R. E. et al. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 127. — P. 509—514.

Поступила 20.10.02

◆ ОБЗОР

© В. В. ФАДЕЕВ, Н. А. АБРАМОВА, 2004

УДК 616.441-006.5-02:546.151-008.64-092

В. В. Фадеев, Н. А. Абрамова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЙОДДЕФИЦИТНОГО ЗОБА

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

1. Введение

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) представляют собой наиболее распространенную неинфекционную патологию человека. В целом на Земле в регионах йодного дефицита в окружающей среде проживают 1,5 млрд людей, у 600 млн из них имеется увеличение щитовидной железы, а у 40 млн — выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности [46]. Наиболее распространенным и имеющим наибольшее значение в практике эндокринолога ЙДЗ является зоб. Местность

считается эндемичной по зобу, а сам зоб — эндемическим, если увеличение объема щитовидной железы выявляется более чем у 5% детей препубертатного возраста. В подавляющем большинстве случаев причиной эндемического зоба является недостаточное поступление в организм человека йода [46].

Помимо дефицита йода, выделяют ряд других зобогенных факторов окружающей среды, которые имеют меньшее значение. К ним относятся тиоцианиды, флавоноиды, серосодержащие тионамиды и другие вещества, которые являются конку-

рентными ингибиторами захвата йода фолликулярными клетками щитовидной железы. Эти вещества широко распространены в окружающей среде [23]. По мнению большинства специалистов, эффекты большинства фоновых зобогенов в полной мере проявляются лишь на фоне йодного дефицита той или иной выраженности. Кроме того, эффекты большинства зобогенов обусловлены именно тем, что они снижают интратиреоидный пул йода, нарушая его захват щитовидной железой. Таким образом, патогенез увеличения щитовидной железы, вызванного эффектами зобогенов, во многом близок к патогенезу йоддефицитного зоба [3].

Несмотря на всю очевидность роли факторов окружающей среды, ряд закономерностей позволяет предположить, что в патогенезе йоддефицитного зоба определенное значение могут иметь и генетические факторы. Действительно, обращает на себя внимание тот факт, что в одном и том же регионе, т. е. при одном и том же йодном обеспечении, зоб определяется не у всего населения, а лишь у части, размер которой преимущественно будет зависеть от тяжести йодного дефицита [11, 17, 20, 21]. Предлагаемый обзор литературы суммирует имеющиеся на сегодняшний день представления о генетических факторах в патогенезе йоддефицитного зоба.

2. Популяционные и близнецовые исследования

Вопрос о существовании генетической предрасположенности к зобу изучается довольно давно. В нашей стране проблемой генетической предрасположенности к развитию зоба занимались многие ученые. Геналогическим методом для изучения этой проблемы воспользовались К. Бауэр, В. В. Сахаров, Ф. Ф. Андреев, С. М. Масумов. Противоречивость выводов этих исследований указывает на несостоятельность попыток вписать закономерности развития зоба в схему только доминантного или рецессивного наследования [4]. О. В. Николаев считал, что в этиологии и патогенезе зоба наследственные факторы имеют подчиненное значение. По его мнению, роль наследственных факторов нельзя изучать без учета социально-бытовых, санитарных и других факторов [4, 6].

В. М. Сироткин и В. Ф. Чупрун изучали распространенность зоба у 2569 человек в районе Западного Предкамья. Была проведена количественная оценка так называемой генетической детерминации по Эдварсу с использованием аппроксимирующей формулы

$$r = \frac{0,57(\log(q - \log p))}{-\log p - 0,44\log(q - \log p) - 0,26},$$

где r — коэффициент корреляции между родственниками по выявленной подтвержденности наследуемой болезни; q — частота наследуемой болезни в группе кровных родственников; p — частота того же признака в популяции. Для лиц первой степени родства (родители, дети, сибсы) показатель генетической детерминации H равен $2r$. В результате исследования были сделаны следующие выводы: 1) риск заболевания зобом для членов семьи, где есть 1 больной зобом, в 2 раза, а в семьях, где 2 больных и более, в 4 раза выше, чем в общей популяции; 2) существуют статистически значимые различия в уровне заболеваемости зобом

лиц с различной степенью родства к пробанду; 3) семейные ассоциации больных зобом соответствуют аутосомно-доминантному наследованию с неполной пенетрантностью соответствующего генотипа и весьма малой экспрессивностью фенотипа [5].

A. Freire-Maia и соавт. [20] изучали роль генетических факторов в развитии зоба у жителей одного из изолированных районов Бразилии (плато Мату-Гросу). Авторы оценивали вероятность появления зоба у потомков при наличии зоба у одного или обоих родителей. В анализ включали сведения о поле родителей и потомков, у которых выявлялся зоб. Авторы использовали специально разработанные статистические программы и сегрегационный анализ. Исследователи смогли рассчитать формулу по определению вероятности развития зоба у потомков в зависимости от наличия зоба у родителей, пола пробанда и потомка с зобом. Был рассчитан коэффициент наследования с помощью формулы

$$C^2/(A + C^2),$$

где C — конкордантность; A — распространенность зоба в популяции. Коэффициент наследования зоба по этим расчетам составил 0,59, что указывает на незначительную роль генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба [20].

В 1983 г. F. Sanchez и соавт. изучали влияние близкородственных браков на риск развития йоддефицитного зоба в Las Hurdes (Испания). Данный район является эндемичным по дефициту йода. Были обследованы дети из одинаковых по социально-экономическим условиям семей, но получающие различное питание (часть детей питались в школах-интернатах, другая — дома). В результате авторы пришли к выводу о том, что близкородственные браки играют меньшую роль в развитии зоба в отличие от режима питания. Так, распространенность зоба у детей из школ-интернатов, куда продукты завозили из других районов, составила 21% по сравнению с 87% у детей, принимающих пищу в основном дома [41].

P. Heimann, обследуя 449 пациентов с различными формами зоба в районе с достаточным потреблением йода (западное побережье Швеции), обнаружил, что случаи семейного развития зоба составляют 41% и данный показатель значительно выше у лиц, у которых зоб сформировался в препубертатном периоде [25].

Гипотезу о важной роли генетических факторов в патогенезе зоба поддерживают исследования P. Langer и соавт. Были обследованы 251 пара и 19 триад родственников в возрасте от 10 до 18 лет, а также 28 монозиготных и 13 дизиготных пар близнецов (возраст 7—18 лет) в Кошице (Восточная Словения). В этом районе с 1950-х годов проводится массовая йодная профилактика путем йодирования поваренной соли. Все дети жили со своими родителями и посещали одинаковые школы; пища, употребляемая дома и в школе, у большинства была идентичной. Несмотря на это, существовали пары с одинаково низким, высоким и различным объемом щитовидной железы. Объем щитовидной железы у монозиготных близнецов значимо не различался [31].

B. Malamas и соавт. определяли объем щитовидной железы у 379 пар близнецов. Все близнецы проживали в йоддефицитных регионах. Исследование обнаружило большую конкордантность

Таблица 1

Роль генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба

Источник	Регион	Метод исследования	Выводы
P. Heimann [25]	Западное побережье Швеции	Популяционное исследование	Среди лиц с зобом пациенты с семейной формой заболевания составляют 41%
В. М. Сироткин, В. Ф. Чупрун [5]	Микроочаги зобной эндемии в Западном Предкамье	То же	Риск развития зоба больше в тех семьях, где есть больной зобом. Имеются различия в уровне заболеваемости зобом лиц с различной степенью родства к пробанду
D. Freire-Maia и соавт. [20]	Мату-Гросу (Бразилия)	" "	Рассчитана формула для определения вероятности развития зоба у потомков в зависимости от наличия зоба у родителей
F. Sanchez [41] и соавт.	Las Hurdes (Испания)	" "	Близкородственные браки влияют на частоту эндемического зоба в меньшей степени, чем потребление йода
P. Langer и соавт.	Кошице (Восточная Словения)	" "	Объем щитовидной железы зависит от генетических факторов
B. Malamas и соавт. [36]	Эндемичные районы Центральной Греции	Близнецовый метод	Показана более высокая конкордантность развития зоба у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными
W. Greig и соавт. [24]	Глазго (Западная Шотландия)	То же	Генетические факторы оказывают влияние на развитие эндемического зоба у женщин, но не играют решающей роли

по наличию зоба у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [36]. W. Greig и соавт. для оценки роли генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба обследовали 120 пар близнецов. В результате при сравнении степени конкордантности по наличию зоба у монозиготных и дизиготных близнецов исследователи пришли к выводу о том, что генетические факторы оказывают влияние на развитие йоддефицитного зоба у женщин, но не играют при этом решающей роли [24]. Так, конкордантность для женских монозиготных пар близнецов составляет около 80%, а для аналогичных дизиготных — всего 40–50% [24, 36]. В табл. 1 суммированы данные эпидемиологических исследований, изучавших роль генетических факторов в патогенезе йоддефицитного зоба.

3. Соотношение генетических и средовых факторов

Развитие подавляющего большинства заболеваний обусловлено взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. Другими словами, генетическая предрасположенность к заболеванию может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора. Например, дефицит фермента фенилаланингидроксилазы может проявиться только при поступлении в организм фенилаланина. Лечение фенилкетонурии подразумевает исключение из диеты продуктов, содержащих фенилаланин. Аналогичным образом при отсутствии генетической предрасположенности легкий и даже умеренный дефицит йода может не привести к формированию зоба, поскольку этот дефицит будет компенсирован интенсификацией работы систем, обеспечивающих синтез тиреоидных гормонов. При легком йодном дефиците зоб обнаруживается лишь у наиболее предрасположенных к этому заболеванию лиц. При тяжелом йодном дефиците даже максимальная активизация компенсаторных процессов не сможет предотвратить формирование зоба и у лиц без какой-либо генетической предрасположенности.

С позиции генетики все заболевания в зависимости от от носительной значимости наследственных и средовых факторов в их развитии можно разделить на 4 группы [2].

1. Наследственные болезни. Проявление патологического действия мутации как этиологического фактора практически не зависит от среды. Последняя может только менять выраженность симптомов болезни и тяжесть ее течения. К заболеваниям этой группы относятся хромосомные и генные заболевания (болезнь Дауна, гемофилия и т. д.).

2. Наследственность является этиологическим фактором, но для проявления мутантных генов необходим соответствующий фактор окружающей среды. К таким заболеваниям можно отнести сахарный диабет типа 2.

3. В патогенезе доминируют влияния окружающей среды, однако частота возникновения и тяжесть болезней существенно зависят от наследственной предрасположенности (как в индивидуальном, так и в групповом варианте). К болезням этой группы относятся гипертоническая болезнь, язвенная болезнь и др.

4. Наследственность в патогенезе не играет никакой роли. К этой группе можно отнести травмы, интоксикации и некоторые инфекционные заболевания. Генетические факторы могут влиять только на течение патологических процессов (выздоровление, восстановительные процессы, компенсация нарушенных функций).

По-видимому, йоддефицитный зоб следует отнести к третьей группе заболеваний, в патогенезе которых доминирующее значение имеют факторы окружающей среды, а возникновение и тяжесть течения зависят от наследственной предрасположенности.

4. Гены-кандидаты

Ряд авторов высказывают предположение о том, что гетерозиготное носительство мутаций, встречающихся при врожденном гипотиреозе и ряде других заболеваний, может лежать в основе генетической предрасположенности к формированию зоба [17]. Эти дефекты теоретически могут приводить к нарушению различных этапов синтеза тиреоидных гормонов, что в свою очередь вызывает компенсаторное увеличение щитовидной железы. В настоящее время какие-либо прямые доказательства роли различных вариантов носительства тех или иных мутаций в патогенезе формирования наследственной предрасположенности к йоддефицитному зобу отсутствуют. Можно говорить лишь о генах-кандидатах, которыми считаются все те гены, мутации в которых уже описаны при различных заболеваниях щитовидной железы. Часть из них представлена в табл. 2. При анализе базы

Таблица 2

Некоторые наследственные заболевания щитовидной железы, при которых развивается зоб

Генетический дефект	База данных	Заболевание
<i>Аутосомно-доминантное наследование</i>		
Тиреоглобулин	OMIM # 188450	Зоб, гипотиреоз
ТСГ	OMIM # 188600	Зоб, гипотиреоз
NIS	<i>Аутосомно-рецессивное наследование</i>	
	OMIM # 274400	Зоб, сниженный захват йода щитовидной железой, отсутствие захвата йода слюнными железами
ТПО	OMIM # 274500	Зоб, гипотиреоз
Конденсация тирозильных остатков тиреоглобулина	OMIM # 274700	Зоб, гипотиреоз
Йодтирозиновая деалогенеза	OMIM # 274800	Зоб, гипотиреоз
Тиреоглобулин	OMIM # 274900	Зоб, гипотиреоз
ТСГ	<i>Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой</i>	
	OMIM # 314200	Сниженный уровень T_4 в плазме, эутиреоз

данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), которая доступна в Интернете (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/>), на декабрь 2001 г. мы обнаружили 47 генов или генетических маркеров, которые тем или иным образом ассоциированы с развитием различных форм зоба. В большинстве случаев речь идет о достаточно редких заболеваниях, одним из проявлений которых является врожденный гипотиреоз. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии достаточно подробно обсуждались в опубликованной недавно статье В. И. Кандрора [3], поэтому мы лишь кратко очертим проблему в контексте обсуждаемой темы.

Перенос йода внутрь клетки энергозависим, насыщаем и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия мембраной Na^+ , K^+ -АТФазой. В базально-латеральной мембране тироцитов локализуется **натрий-йодидный симпортер** (Na-I-симпортер, NIS). Ген NIS, расположенный на хромосоме 19p12 [19], был клонирован в 1995–1996 гг. [16]. В дальнейшем было найдено несколько дефектов этого гена, которые наследуются аутосомно-рецессивно [37]. Повреждение NIS приводит к потере способности щитовидной железы поддерживать градиент концентрации йода между железой и кровью [45]. Морфологические изменения в щитовидной железе существенно различаются даже у пациентов, имеющих одинаковые мутации NIS. Клинически при мутациях NIS выявляются зоб, сниженный захват йода щитовидной железой, отсутствие захвата йода слюнными железами [30]. Важно отметить, что при введении больших доз йода (около 200 мг в сутки) у этих пациентов сохраняется эутиреоидное состояние. Остается неясным, как йод попадает в этой ситуации в тироциты; возможно, имеет место пассивная диффузия [19].

Следующим геном-кандидатом, который теоретически может обуславливать предрасположенность к развитию зоба, является ген **тиреоидной пероксидазы** (ТПО). Неорганический йод, поступивший внутрь тироцита, должен быть окислен до активной формы, чтобы произошло йодирование тирозильных остатков тиреоглобулина. Этот процесс происходит при участии ТПО, локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Кроме того, ТПО участвует в реакции конденсации йодированных тирозильных остатков тиреоглобулина. Ген ТПО располагается на коротком плече хромосомы 2 (2p24-2p25) [9, 29] и состоит из 17 экзонов и 16 интронов; его мРНК содержит 3048 пар нуклеотидных оснований и кодирует белок, который состоит из 933 аминокислотных остатков [43]. Недостаточность ТПО и конденсации тирозильных остатков представляет целую группу аутосомно-рецессивных нарушений, клиническая картина которых характеризуется зобом и гипотиреозом [17].

Тиреоглобулин является матрицей для синтеза тиреоидных гормонов. Многие исследователи считают, что дефекты гена ти-

реоглобулина также могут приводить к развитию зоба. Ген тиреоглобулина находится на длинном плече хромосомы 8 в положении q24 [8, 12]. Ген тиреоглобулина кодирует гликопротеид с мол. массой 660 кД, который состоит из 2 гомодимеров. Нарушение продукции тиреоглобулина лучше всего изучено на животных (овцы, мыши, телята). Исследование гена тиреоглобулина человека представляет собой существенные сложности, в первую очередь из-за его размера. На данный момент описано несколько семей, у членов которых в результате мутации гена тиреоглобулина развились зоб и гипотиреоз [26]. Выдвинуто предположение о том, что синтез измененной субъединицы тиреоглобулина может приводить к аутосомно-доминантному варианту заболевания, а недостаточный синтез тиреоглобулина — к аутосомно-рецессивному [33]. Еще раз подчеркнем тот факт, что, несмотря на развитие зоба больших размеров, при условии достаточного потребления йода у пациентов сохраняется эутиреоз. Это подтверждает уже высказанное положение о том, что выраженность проявлений генетического дефекта зависит от условий окружающей среды, в частности от уровня потребления йода [32].

Тиреоидные гормоны, попав в кровь, разносятся по организму в связанном с белками плазмы виде. К белкам, осуществляющим транспортную функцию, относят **тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ)**, транзитин и альбумин. Недостаточность ТСГ наследуется сцепленно с X-хромосомой [34]. В 1987 г. в Миннесоте был проведен скрининг новорожденных на наличие недостаточности ТСГ. В результате исследования было обнаружено 99 случаев недостаточности ТСГ, распространенность которой составила 1:5000 новорожденных [27]. ТСГ обладает генетическим полиморфизмом: ТСГ типа А найден у 40% австралийских аборигенов [18], ТСГ типа S присутствует у 5–10% населения Африки и Океании [28]. J. Constans и соавт. отметили наличие связи между различными аллелями и количеством узлов щитовидной железы. Так, ТСГ типа S обнаруживался чаще у пациентов с одним узловым образованием, а ТСГ типа C₁ — с двумя [14].

Тиреотропный гормон (ТТГ) стимулирует рост, дифференцировку и функцию щитовидной железы. Ген рецептора ТТГ расположен на хромосоме 14 (14q31) и состоит из 9 интронов и экзона 10, кодирующего целую структуру рецептора [7]. В течение последних нескольких лет мутации рецептора ТТГ активно изучали с целью выяснения причины приобретенных наследственных и врожденных заболеваний щитовидной железы [44]. В зависимости от варианта мутации происходит нарушение функции, проявляющееся гипотиреозом или тиреотоксикозом.

Помимо диффузного эутиреоидного зоба, к ЙДЗ щитовидной железы относятся узловой эутиреоидный (коллоидный) зоб и функциональная автономия щитовидной железы, клинически проявляющаяся узловым или чаще многоузловым токсическим зобом. Многие авторы считают, что соматические мутации рецептора ТТГ являются основной причиной развития unifокальной автономной аденомы и многоузлового токсического зоба [22, 40]. В патогенезе функциональной автономии щитовидной железы принципиальное значение имеет развитие соматических мутаций, приводящих к активации субклеточных структур, ответственных за рост тироцитов и продукцию ими тиреоидных гормонов. В развитии этих нарушений важная роль отводится хроническому дефициту йода. В тироцитах функционально автономных узлов были выделены соматические мутации гена, кодирующего стимулирующую α -субъединицу G-белка (G_s- α). В результате мутации G_s- α находится в постоянно активированном состоянии, что приводит к постоянной стимуляции роста тироцитов и продукции тиреоидных гормонов по цАМФ-зависимому пути [35]. При исследовании серии автономных узловых образований щитовидной железы в 82% случаев были обнаружены мутации в рецепторе к ТТГ и только в 6% случаев — мутации G_s- α [39]. Указанные мутации были обнаружены в гетерозиготном состоянии, при этом различные мутации могут приводить к изменению структуры практически всех экстра- и интрацеллюлярных структурных компонентов рецептора. Несмотря на то что распространенность мутации рецептора ТТГ при многоузловом токсическом зобе неизвестна, ряд наблюдений свидетельствует об участии такого же дефекта, что и при развитии токсической аденомы.

Сравнительно недавно было описано несколько генов, мутации в которых приводили к развитию многоузлового зоба: MNG-1, MNG-2 и MNG-3 (от англ. — multinodular goiter). Еще задолго до открытия указанных генов было опубликовано много сообщений о семейных случаях многоузлового зоба. Так, R.

Couch и соавт. описали семью, у 18 членов которой в подростковом возрасте диагностировали многоузловой эутиреоидный зоб [15]. Ген MNG-1 (OMIM · 138800) был впервые обнаружен G. R. Bignell и соавт. в 1997 г. при обследовании канадской семьи, у 18 членов которой был выявлен многоузловой эутиреоидный зоб. MNG-1 расположен на хромосоме 14q недалеко от гена рецептора ТТГ (14q31) [10]. F. Saron и соавт. при обследовании итальянской семьи, у 10 членов которой был выявлен многоузловой зоб, ни у кого не обнаружили MNG-1. Характер наследования зоба позволил предположить X-сцепленное наследование. В результате дальнейшего исследования был выявлен генетический маркер DXS1226 в регионе Xp22, который был ассоциирован с развитием многоузлового зоба. В дальнейшем он получил название MNG-2 (OMIM · 300273) [13]. Наконец, T. Takahashi и соавт. при обследовании 2 японских семей с многоузловым эутиреоидным зобом и высоким уровнем тиреоглобулина в крови был идентифицирован MNG-3 (OMIM · 606082), расположенный в регионе 3q26.1-q26.3 [42].

5. Генетические механизмы развития йоддефицитного зоба

Существует несколько гипотез о непосредственных механизмах формирования наследственной предрасположенности к развитию зоба [17]: 1) гетерозиготное носительство мутаций, приводящее к снижению эффективности гормоногенеза; 2) альтернативный сплайсинг мРНК; 3) различные ген-генные взаимодействия, в том числе и мультиаллельное взаимодействие в любом локусе, отвечающем за транспорт йода.

5.1. Мутации генов в гетерозиготном состоянии. Как уже было отмечено, высказываются предположения о том, что мутации генов ряда заболеваний щитовидной железы, наследуемых по аутосомно-рецессивному варианту, находящиеся в гетерозиготном состоянии, могут быть предрасполагающим фактором в развитии йоддефицитного зоба и обуславливать его генотипическое различие [17]. Данный механизм развития зоба в условиях йодной недостаточности некоторые авторы предполагают для дефектов в гене ТПО и тиреоглобулина. Кроме того, мутации в гетерозиготном положении были обнаружены в рецепторе ТТГ у больных с автономной аденомой щитовидной железы. Прямых доказательств роли гетерозиготного носительства указанных мутаций в развитии зоба до настоящего времени не получено.

5.2. Альтернативный сплайсинг мРНК. Различные типы клеток могут синтезировать ряд белков с одинаковой функцией, которые могут несколько различаться аминокислотным набором (изофункциональные белки). Различия в белковом составе клеток зависят от экспрессии определенного набора генов. Контроль экспрессии генов осуществляется на ядерном и цитоплазматическом уровнях. Как известно, многие эукариотические гены состоят из экзонов (экспрессирующиеся участки гена) и интронов (некодирующие участки структурных генов). Процесс созревания мРНК сопровождается вырезанием интронов из соответствующих первичных РНК-транскриптов, т. е. сплайсингом. Альтернативный сплайсинг, который заключается в различном порядке удаления интронов, позволяет расширить кодирующий потенциал одной и той же мРНК. Таким образом, в результате альтернативного сплайсинга могут образовываться похожие, но минимально различающиеся по своим функциональным свойствам белки [1].

Имеются данные, свидетельствующие о возможном участии альтернативного сплайсинга в развитии йоддефицитного зоба. В результате альтернативного сплайсинга может образовываться несколько вариантов ТПО, различающихся по своей аминокислотной последовательности [29]. Y. Nagayama и соавт., исследуя мРНК ТПО, пришли к следующему выводу: для клеток щитовидной железы характерно наличие 2 видов ТПО, образованных в результате альтернативного сплайсинга в норме и при стимуляции ТТГ [38]. Прямых доказательств участия альтернативного сплайсинга в патогенезе наследственной предрасположенности к йоддефицитному зобу также не получено.

5.3. Мультиаллельное взаимодействие генов. Существует ряд признаков, которые контролируются одним геном, представленным одним из двух аллельных форм. В то же время один признак может проявляться в нескольких различных формах, контролируемых тремя и более аллелями, из которых любые две могут находиться в соответствующих локусах гомологичных хромосом. В таких случаях говорят о множественных аллелях. Вероятным примером мультиаллельного взаимодействия генов может быть дефект NIS, приводящий к развитию зоба [17].

6. Заключение

Йоддефицитный зоб является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого принимают участие как средовые, так и генетические факторы. Тот факт, что введение массовой йодной профилактики путем универсального йодирования поваренной соли в подавляющем большинстве регионов приводит к практически полной элиминации зоба из популяции, свидетельствует о доминирующем значении в патогенезе зоба средовых факторов.

Несмотря на то что генетическая предрасположенность к йоддефицитному зобу выявлена во многих эпидемиологических и близнецовых исследованиях, конкретные генетические дефекты или особенности, обуславливающие предрасположенность к зобу, в настоящее время неизвестны. Ряд авторов выдвигают предположения о генах-кандидатах.

В патогенезе спорадического зоба, когда увеличение щитовидной железы происходит на фоне адекватного йодного обеспечения и при отсутствии влияния других фоновых зобогенов, значение генетических факторов, вероятно, наиболее велико. Йодный дефицит закономерно сопровождается формированием зоба. При легком йодном дефиците зоб развивается у небольшого числа наиболее предрасположенных лиц. По мере утяжеления йодного дефицита распространенность зоба увеличивается. Тяжелый йодный дефицит приведет к формированию зоба практически у любого человека независимо от наличия или отсутствия генетической предрасположенности. Таким образом, генетические факторы не являются определяющими в патогенезе йоддефицитного зоба, но оказывают существенное влияние на распространенность и клинический полиморфизм заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. — М., 1987.
2. Бочков Н. П. Клиническая генетика. — М., 1997.
3. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3—10.
4. Николаев О. В. Эндемический зоб. — М., 1955.
5. Сироткин В. М., Чупрун В. Ф. // Пробл. эндокринолог. — 1979. — Т. 25, № 4. — С. 21—27.
6. Хавин И. Б., Николаев О. В. Заболевания щитовидной железы. — М., 1961.
7. Abramowicz M. J., Duprez L., Parma J. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 99, N 12. — P. 3018—3024.
8. Baas F., Bikker H., Geurts van Kessel A. et al. // Hum. Genet. — 1985. — Vol. 69, N 2. — P. 138—143.
9. Barnett P. S., Jones T. A., McGregor A. M. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1993. — Vol. 62, N 4. — P. 188—189.
10. Bignell G. R., Canzian F., Shayeghi M. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 61. — P. 1123—1130.
11. Brix T., Hegedus L. // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32, N 3. — P. 153—156.
12. Brocas H., Szpirer J., Lebo R. V. et al. // Cytogenet. Cell Genet. — 1985. — Vol. 39, N 2. — P. 150—153.
13. Capon F., Tacconelli A., Giardina E. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 67. — P. 1004—1007.
14. Constans J., Ribouchon M. T., Gouaillard C. et al. // Hum. Genet. — 1992. — Vol. 89, N 2. — P. 199—203.
15. Couch R. M., Hughes I. A., DeSa D. J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1986. — Vol. 39. — P. 811—816.
16. Dai G., Levy O., Carrasco N. // Nature. — 1996. — Vol. 379, N 6564. — P. 458—460.
17. De Braekeleer M., Mayer G., Chaventre A. // Coll. Anthropol. — 1998. — Vol. 22, N 1. — P. 9—15.
18. Dick M., Watson F. // Clin. Chim. Acta. — 1981. — Vol. 116, N 3. — P. 361—367.
19. Dohan O., De la Vieja A., Carrasco N. // Trends Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 11, N 3. — P. 99—105.
20. Freire-Maia A., Freire-Maia D. V., Morton N. E. // Hum. Hered. — 1982. — Vol. 32, N 3. — P. 176—180.
21. Freire-Maia D. V., Freire-Maia A., Schull W. J. et al. // Israel J. Med. Sci. — 1983. — Vol. 19, N 1. — P. 11—16.
22. Fuerer D., Holzapfel H. P., Wonerow P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 11. — P. 3885—3891.
23. Gaitan E. // Ann. Rev. Nutr. — 1990. — Vol. 10. — P. 21—39.
24. Greig W. R., Boyle J. A., Duncan A. et al. // Quart. J. Med. — 1967. — N 142. — P. 175—188.
25. Heimann P. // Acta Med. Scand. — 1966. — Vol. 179, N 1. — P. 113—119.
26. Ieiri T., Cochaux P., Targovnik H. M. et al. // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88, N 6. — P. 1901—1905.
27. Jenkins M. B., Steffes M. W. // Hum. Genet. — 1987. — Vol. 77, N 1. — P. 80—84.
28. Kamboh M., Kirwood C. // Am. J. Hum. Genet. — 1984. — Vol. 36, N 3. — P. 646—654.
29. Kimura S., Kotani T., McBride O. W. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84, N 16. — P. 5555—5559.
30. Kosugi S., Sato Y., Matsuda A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 4123—4129.
31. Langer P., Tajatakova M., Bohov P., Klimes I. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 6. — P. 557—562.
32. Ledent C., Parma J., Dumont J. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130, N 1. — P. 8—14.
33. Lever E., Medeiros-Neto G. A., DeGroot L. J. // Endocr. Rev. — 1983. — Vol. 4, N 3. — P. 213—239.
34. Li P., Janssen O. E., Takeda K. et al. // Metabolism. — 1991. — Vol. 40, N 11. — P. 1231—1234.
35. Lyons J., Landis C. A., Harsh G. et al. // Science. — 1990. — Vol. 249, N 4969. — P. 655—659.
36. Malamos B., Koutras D. A., Kostamis P. et al. // J. Med. Genet. — 1967. — Vol. 4, N 1. — P. 16—18.
37. Matsuda A., Kosugi S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 12. — P. 3966—3971.
38. Nagayama Y., Seto P., Rapoport B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 2. — P. 384—390.
39. Parma J., Duprez L., Van Sande J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2695—2701.
40. Porcellini A., Ciullo I., Laviola L. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 79, N 2. — P. 657—661.
41. Sanchez Franco F., Cacicado L., Morreale de Escobar G., Escobar del Rey F. // J. Endocrinol. Invest. — 1983. — Vol. 6, N 3. — P. 185—188.
42. Takahashi T., Nozaki J., Komatsu M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 284. — P. 650—654.
43. Targovnik H. M., Varela V., Frechtel G. D. et al. // Bras. J. Med. Biol. Res. — 1994. — Vol. 27, N 12. — P. 2745—2757.
44. Tonacchera M., Van Sande J., Parma J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44. — P. 621—633.
45. Wolff J. // Endocrin. Rev. — 1983. — Vol. 4, N 3. — P. 240—254.
46. World Health Organization: Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. — Geneva, 1994.

Поступила 29.12.01