

3  
1754475

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2004

Том 50



Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
ГУ Эндокринологический  
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"  
основан в 1955 г.

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

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

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

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

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

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. Четчикова  
Художественный редактор М. Б. Белякова  
Корректор А. М. Шувалова

Сдано в набор 13.08.2004.  
Подписано в печать 28.09.2004.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>  
Печать офсетная  
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,35.  
Усл. кр.-отт. 10,78.  
Уч.-изд. л. 9,58.  
Заказ 1581.

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. № 6. 1—56.

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 50

ноябрь—декабрь

6 • 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)  
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)  
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"», 2004

## СОДЕРЖАНИЕ

## Клиническая эндокринология

- Фадеев В. В., Бузиашвили И. И., Абрамова Н. А., Брехуненко Т. Ф., Мельниченко Г. А. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба. . . . . 3
- Савостьянов К. В., Чистяков Д. А., Петунина Н. А., Трухина Л. В., Балаболкин М. И., Носиков В. В. Генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба в популяции Москвы. . . . . 10
- Мохорт Т. В. Динамика заболеваемости сахарным диабетом типа I среди детей и подростков Республики Беларусь, проживающих в различных экологических условиях. . . . . 14
- Ветшев П. С., Подзолков В. И., Ипполитов Л. И., Родионов А. В., Полунин Г. В., Сотникова В. А. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма. . . . . 18
- Власова И. С., Беркетова Т. Ю., Фадеев В. В. Сравнение результатов измерений минеральной плотности костей у больных с эндокринопатиями. . . . . 26

## В помощь практическому врачу

- Гончаров Н. П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона). . . . . 29

## Заметки из практики

- Северская Н. В., Ильин А. А., Чеботарева И. В., Исаев П. А., Медведев В. С., Попучиев В. В., Румянцев П. О. Синдром Кушинга у больной медуллярным раком щитовидной железы. . . . . 33

## Экспериментальная эндокринология

- Сибаров Д. А., Коваленко Р. И., Шатик С. В., Ноздрачев А. Д. Индолевые и олигопептидные фракции ткани эпифиза крысы при осмотическом стрессе. . . . . 36
- Пронина Т. С., Шитов Л. А. Циркадианный ритм гормонов надпочечников и щитовидной железы у взрослых собак и щенков. . . . . 39

## Обзоры

- Дедов И. И., Вакс В. В. Аналоги соматостатина в лечении опухолей нейроэндокринной системы. . . . . 42
- Жушева Н. Ю., Рожинская Л. Я., Крыжова Н. С. Влияние эстроген-гестагенной терапии на липидный состав крови и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. . . . . 48
- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 2004 г. . . . . 54

## CONTENTS

## Clinical Endocrinology

- Fadeyev V. V., Buziashvili I. I., Abramova N. A., Brekhunenko T. F., Melnichenko G. A. Long-term results of medical and surgical treatment for toxic goiter. . . . . 3
- Savostyanov K. V., Chistyakov D. A., Petunina N. A., Trukhina L. V., Balabolkin M. I., Nosikov V. V. Genetic predisposition to the development of diffuse toxic goiter in a Moscow population. . . . . 10
- Mokhort T. V. Type 1 diabetes mellitus morbidity trends in children and adolescents living under different ecological conditions in the Republic of Belarus. . . . . 14
- Vetshv P. S., Podzolkov V. I., Ippolitov L. I., Rodionov A. V., Polunin G. V., Sotnikova V. A. Primary hyperaldosteronism: Diagnosis and treatment. . . . . 18
- Vlasova I. S., Berketova T. Yu., Fadeyev V. V. Comparison of measurements of mineral bone density in patients with endocrinopathies. . . . . 26

## Guidelines for the Practitioner

- Goncharov N. P. Aldosterone and cardiovascular performance (on the occasion of the 50th anniversary of aldosterone discovery). . . . . 29

## Clinical Notes

- Severskaya N. V., Ilyin A. A., Chebotareva I. V., Isayev P. A., Medvedev V. S., Popuchiyev V. V., Rumyantsev P. O. Cushing's syndrome in a female patient with medullary thyroid carcinoma. . . . . 33

## Experimental Endocrinology

- Sibarov D. A., Kovalenko R. I., Shatik S. V., Nozdrachev A. D. Indole and oligopeptide fractions of rat epiphyseal tissue under osmotic stress. . . . . 36
- Pronina T. S., Shitov L. A. Circadian variation of adrenal and thyroid hormones in adult dogs and puppies. . . . . 39

## Reviews

- Dedov I. I., Vaks V. V. Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors. . . . . 42
- Zhusheva N. Yu., Rozhinskaya L. Ya., Kryzhova N. S. Impact of estrogen-gestagen therapy on blood lipid composition and the potentialities of prevention of cardiovascular diseases in postmenopausal women. . . . . 48
- Index of papers published in this journal in 2004. . . . . 54

Уважаемые читатели!

Редакция журнала предполагает посвятить  
№ 2 2005 г. обзорным статьям.

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

1754475



## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-006.5-008.6-08-036.8

В. В. Фадеев, И. И. Бузиашили, Н. А. Абрамова, Т. Ф. Брехуненко, Г. А. Мельниченко  
**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА**

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

В исследование было включено 154 пациента с различными формами токсического зоба. У 143 пациентов была диагностирована болезнь Грейвса (БГ), у 11 — функциональная автономия щитовидной железы (ЩЖ). Среди пациентов с БГ 111 исходно получали той или иной длительности консервативную тиреостатическую терапию, из них 23 пациента в дальнейшем были прооперированы в связи с рецидивом заболевания. Кроме того, 32 пациентам с БГ операция была предпринята в качестве первичного лечения. Стойкая ремиссия БГ развилась только у 29,7% пациентов, получавших тиреостатическую терапию. К факторам риска рецидива БГ были отнесены молодой возраст (моложе 30 лет), большой размер зоба (более 30 мл), а также отсутствие уменьшения или увеличения объема ЩЖ на фоне лечения. Наличие у пациента эндокринной офтальмопатии, а также ее развитие после начала лечения не отразилось на вероятности рецидива тиреотоксикоза. Схема "блокируй и замещай" (комбинированное назначение тиреостатика и L-тироксина) оказалась предпочтительнее по сравнению с монотерапией тиреостатиками (схема "блокируй") в плане большей вероятности развития ремиссии после окончания лечения. В исходе оперативного лечения токсического зоба (субтотальная резекция ЩЖ) гипотиреоз развился в 77,3%, рецидив тиреотоксикоза — в 15,2%, эутиреоз — в 7,5% случаев, в связи с чем сделан вывод о том, что прогнозируемым благоприятным результатом оперативного лечения токсического зоба следует считать стойкий гипотиреоз, который достигается практически полным удалением ЩЖ (предельно субтотальная резекция, тиреоидэктомия).

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, многоузловой зоб, тиреостатические препараты.

The study covered 154 patients with different forms of toxic goiter: 143 patients were diagnosed as having Graves' disease (GD) and 11 had thyroid functional autonomy (FA). Among the patients with GD, 111 had received conservative thyrostatic therapy of varying duration; of them 23 patients were subsequently operated on for its recurrence. Furthermore, in 32 patients with GD, operation was undertaken as primary treatment. A permanent remission of GD occurred only in 29.7% of the patients receiving thyrostatic therapy. The risk factors of recurrent GD included young age (under 30 years), a large size of goiter (more than 30 ml), and the absence of a decrease or an increase in the volume of the thyroid during therapy. The presence of endocrine ophthalmopathy and its development after the initiation of the therapy did not affect the likelihood of recurrent thyrotoxicosis. The "block-and-replace" scheme (co-administration of a thyrostatic and L-thyroxine) proved to be preferable to thyrostatic monotherapy (the "block" scheme) in the context of a greater probability of remission after completion of therapy. In the outcome of surgical treatment of toxic goiter (subtotal thyroidectomy), hypothyroidism, recurrent thyrotoxicosis, and euthyroidism developed in 77.3, 15.2, and 7.5% of cases, respectively; in this connection it is concluded that permanent hypothyroidism that is achieved virtually by complete thyroid removal (maximally subtotal resection, thyroidectomy) should be considered to be a favorable predictor of surgical treatment for toxic goiter.

Key words: thyrotoxicosis, Graves' disease, multinodal goiter, thyrostatics.

Основными причинами стойкого тиреотоксикоза в регионе легкого йодного дефицита являются болезнь Грейвса (БГ, диффузный токсический зоб) и функциональная автономия (ФА) щитовидной железы (ЩЖ). Распространенность ФА, которая клинически наиболее часто манифестирует как многоузловой токсический зоб, снижается по мере уменьшения выраженности йодного дефицита и практически не будет встречаться при нормальном потреблении йода в популяции [11]. Лечение ФА ЩЖ подразумевает использование так называемых радикальных методов (оперативное лечение либо терапия  $^{131}\text{I}$ ), и это положение в общем и целом можно считать общепринятым. Этого нельзя сказать о лечении БГ, подходы к которому существенно варьируют. Выбор между имеющимися методами лечения (терапия тиреостатиками, операция,  $^{131}\text{I}$ ) определяется многими факторами, такими как тяжесть заболевания, размер зоба, предпочтения пациента, а также сложившейся практикой в различных странах. Так, в США в абсолютном большинстве случаев практически независимо от размеров зоба, длительности заболевания и других факторов используют терапию  $^{131}\text{I}$  [24]. Европейские и японские врачи предпочитают проводить

лечение впервые заболевшего пациента с помощью тиреостатиков [8]. В целом общемировой тенденцией является прогрессирующее увеличение роли  $^{131}\text{I}$  как метода лечения БГ. В России более 3/4 врачей предпочитают длительное лечение тиреостатиками, 6% — оперативное лечение и 3% — терапию радиоактивным йодом [2].

Наиболее часто показания к проведению длительной тиреостатической терапии формулируются следующим образом: впервые выявленный диффузный зоб небольшого размера, отсутствие клинически значимых узловых образований и тяжелых осложнений тиреотоксикоза, достаточная комплаентность пациента. Кроме того, выбор лечения может определяться рядом дополнительных факторов, таких как возможность квалифицированного контроля за лечением, планирование беременности, развитие побочных эффектов тиреостатиков, предпочтение пациента, которые необходимо оценивать комплексно. Основными недостатками тиреостатической терапии являются достаточно высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза после ее окончания и соответственно относительно низкая вероятность стойкой ремиссии (по разным данным, 15–40%). Эта ремиссия не вполне понят-



но индуцируется специфическими иммуномодулирующими эффектами тиреостатиков либо же иммунологическая ремиссия в этом небольшом проценте случаев развивается самопроизвольно, а тиреостатики дают лишь симптоматический эффект, блокируя синтез тиреоидных гормонов [22, 23].

## Материалы и методы

**Пациенты.** В исследование было включено 154 пациента с различными формами токсического зоба, которых госпитализировали в клинику эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова с 1993 по 2002 г. Критериями включения в исследование явились верифицированный при гормональном исследовании тиреотоксикоз на момент поступления в клинику, достаточный для постановки нозологического диагноза и анализа катамнеза объем обследований на момент манифестации заболевания или госпитализации в клинику. У 143 пациентов была диагностирована БГ, у 11 — ФА ЩЖ. Среди пациентов с БГ 111 исходно получали той или иной длительности консервативную тиреостатическую терапию, из них 23 пациента в дальнейшем были прооперированы в связи с рецидивом заболевания. Кроме того, 32 пациентам с БГ операция была предпринята в качестве первичного лечения. Таким образом, в представленной работе проанализированы результаты консервативного лечения 111 пациентов с БГ, а также оперативного лечения 66 пациентов с токсическим зобом (55 — с БГ и 11 — с ФА).

Дифференциальный диагноз токсического зоба (БГ или ФА) базировался на данных УЗИ, скинтиграфии ЩЖ (с  $^{99m}\text{Tc}$ ), наличии эндокринной офтальмопатии (ЭОП), уровне циркулирующих антител к ЩЖ (к тиреоидной пероксидазе и/или тиреоглобулину). Всех рассматриваемых в статье пациентов с целью оценки отдаленных результатов лечения вызывали в клинику на протяжении 2003 г. для повторного обследования, которое включало в себя гормональное исследование и УЗИ ЩЖ.

**Лабораторные и инструментальные методы.** Уровень ТТГ (норма 0,4—4 мЕд/л) и свободного  $T_4$  (норма 11,5—23,2 пмоль/л) оценивали иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immuline" на автоматическом анализаторе ("Diagnostic Products Corporation", Лос-Анджелес, США). УЗИ ЩЖ проводили с помощью аппарата "Hitachi EUB-405 plus" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981). Клинически значимыми считали узловые образования, превышающие 1 см в диаметре. При обнаружении таких образований всем пациентам (при первичном или заключительном обследовании) выполняли пункционную биопсию; ни у одного из включенных в исследование пациентов данных, свидетельствующих об опухолевом процессе в ЩЖ, не получено.

**Статистический анализ.** Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Для сравне-

ния независимых выборок использовали критерий Манна—Уитни (критерий T), для анализа повторных изменений — критерий Уилкоксона (критерий W), для сравнения нескольких групп количественных данных — тест Крускала—Уоллиса (критерий H); множественные сравнения проводили с использованием критерия Данна (критерий Q). Для сравнения относительных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25, 75] (Me — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

### 1. Консервативное лечение БГ

Различные варианты длительной консервативной тиреостатической терапии получали 111 пациентов. Общие данные о пациентах приведены в табл. 1, из которой следует, что стойкая ремиссия БГ развилась только у 29,7% пациентов. При этом по мере увеличения длительности наблюдения это число потенциально может только уменьшаться за счет рецидивов в более отдаленном периоде у части пациентов, хотя следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов (88,5%) рецидив тиреотоксикоза развился в 1-й год после отмены тиреостатиков. На риск рецидива заболевания потенциально могут оказывать влияние многие факторы, которые необходимо учитывать при выборе лечебной модели.

**1.1. Возраст обследованных.** Пациенты, у которых развился рецидив ( $n = 78$ ), на момент манифестации заболевания оказались статистически значимо моложе больных, у которых развилась ремиссия БГ ( $T = 2163$ ;  $p = 0,042$ ;  $t = 2,2$ ;  $p = 0,03$ ; CI 95% 0,5—9,4 года) (рис. 1). Так, из 20 пациентов в возрасте 30 лет и моложе рецидив БГ имел место у 18 (90%), а из 91 пациента старше 30 лет — у 31 (34%). Связь между возрастом пациента и вероят-

Таблица 1

Общие данные о пациентах с БГ, получавших тиреостатическую терапию (Me [25; 75])

Показатель	Данные на момент диагностики БГ
Пол, ж/м	94/17 (5,5:1)
Возраст манифестации, годы	42,5 [34,7; 48,8]
Объем ЩЖ, мл	26,2 [19,2; 37]
Тиамазол/ПТУ	105/6
"Блокируй и замешай"/"блокируй"/короткие прерывистые курсы	68/30/13
Число курсов терапии	1 курс у 90 больных, 2 — у 11, 3 — у 2
Общая продолжительность лечения, мес	19,3 [15,2; 25,7]
ЭОП, есть/нет	53/58
Ремиссия/рецидив	33/78 (ремиссия — 29,7%)
Длительность катамнеза пациентов с эутиреозом после лечения, мес	18 [10; 52] мес; от 1 года до 4,5 лет
Период от окончания курса терапии до диагностики рецидива, мес	2 [0; 9,5] мес; от 0 до 4 лет



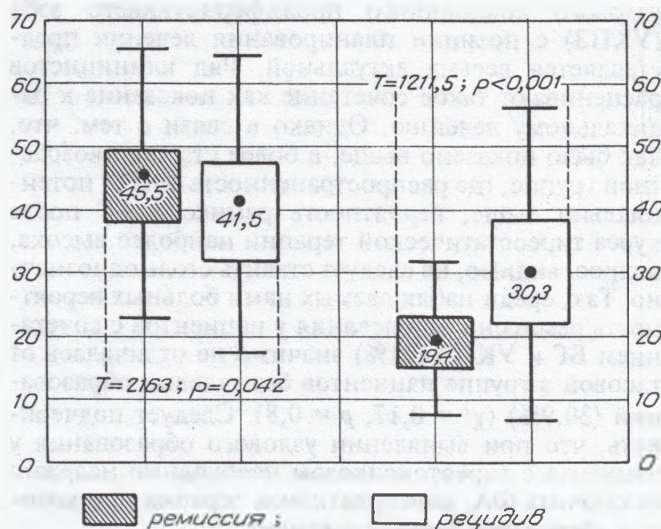


Рис. 1. Возраст манифестации БГ и исходный объем ЩЖ у пациентов с рецидивом и ремиссией заболевания после курса тиреостатической терапии (Ме [25; 75]).

По осям ординат: слева — возраст (в годах), справа — объем ЩЖ (в мл).

ностью развития ремиссии противоречива. В проспективном многоцентровом исследовании пациенты в возрасте 30—40 лет имели значительно меньший риск развития рецидива по сравнению с пациентами моложе 30 лет и старше 40 лет [19]. По другим данным, пациенты в возрасте старше 40 лет имели риск развития рецидива 47%, а пациенты моложе 20 лет — 76% [21]. Однако в исследовании, проведенном в Швеции, связи между возрастом и риском рецидива не обнаружено [20].

**1.2. Пол обследованных.** В наше исследование вошли всего 17 мужчин, что отражает относительную редкость развития у них БГ. У 5 (29,4%) мужчин после курса тиреостатической терапии развилась ремиссия БГ. Для женщин этот показатель составил 29,8%. Таким образом, половых различий в плане вероятности рецидива тиреотоксикоза мы не выявили, что может быть связано с плохой сопоставимостью объемов выборок. В других работах при использовании многофакторного регрессионного анализа было показано, что риск развития рецидива БГ после курса тиреостатической терапии у мужчин значительно выше, чем у женщин [7]. К аналогичному выводу о том, что вероятность развития ремиссии БГ у мужчин ниже, чем у женщин (19,6% против 40%), пришли и другие авторы [4].

**1.3. Объем ЩЖ.** Практически все исследования подтверждают тот факт, что вероятность развития ремиссии БГ обратно пропорциональна исходному размеру зоба [14]. Тем не менее размер зоба в большинстве случаев прямо пропорционален уровню тиреоидных гормонов и тяжести тиреотоксикоза, т. е. объем ЩЖ может влиять на риск рецидива БГ опосредованно [7]. Так, в одном из исследований при использовании многофакторного анализа с учетом показателей функции ЩЖ не было выявлено влияния размера зоба на исход консервативной терапии БГ [17]. В связи с тем что уровень тиреоидных гормонов на момент манифестации БГ у наблюдаемых нами пациентов исследовали в разных лабораториях, эти показатели в расчетах мы не учи-

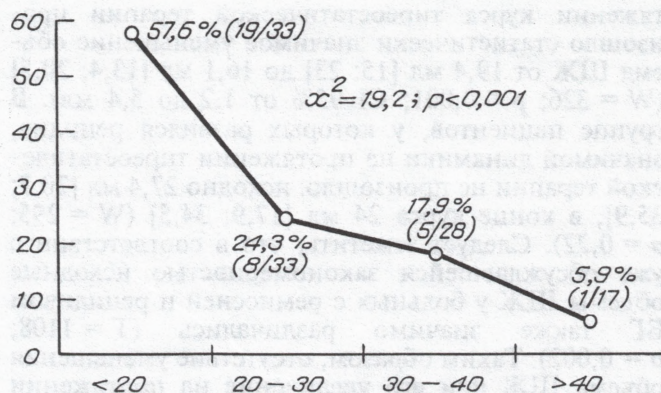


Рис. 2. Вероятность ремиссии БГ в зависимости от исходного объема ЩЖ.

По оси ординат — доля пациентов с ремиссией (в %); по оси абсцисс — объем ЩЖ (в мл).

тывали. Тем не менее исходный объем ЩЖ был статистически значимо больше у пациентов, у которых в дальнейшем развился рецидив БГ: 19,4 мл [15; 23] против 30,3 мл [22,5; 38,2] ( $T = 1211,5; p < 0,001$ ) (см. рис. 1). Как это следует из рис. 2, вероятность ремиссии минимальна при объеме ЩЖ более 40 мл; мала она и при зобе более 30 мл (18%), тогда как при отсутствии увеличения ЩЖ она может достигать почти 60% (различия между четырьмя показателями статистически значимы:  $\chi^2 = 19,2; p < 0,001$ ).

Важное значение имеет оценка динамики объема ЩЖ на протяжении курса тиреостатической терапии. Ее оценивали у 88 пациентов, которым в дальнейшем не предпринимали оперативного лечения. Среди них (после исключения 23 прооперированных больных) рецидив БГ после тиреостатической терапии развился у 55 пациентов, а ремиссия — у 33. Как следует из рис. 3, в группе пациентов, у которых развилась ремиссия БГ, на про-

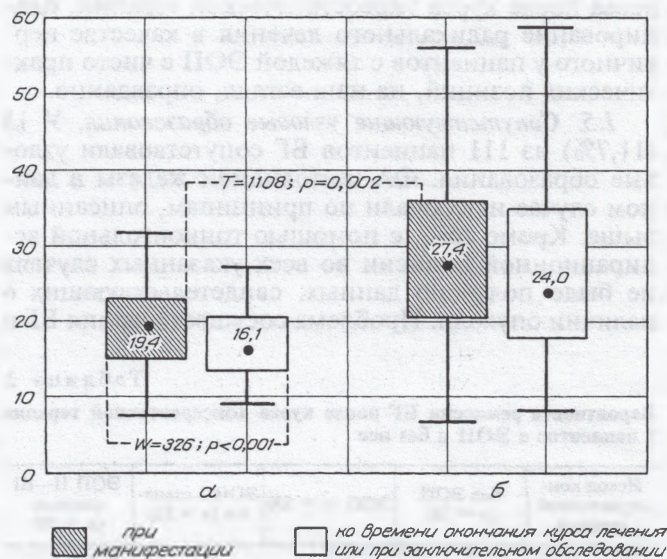


Рис. 3. Динамика объема ЩЖ на протяжении курса тиреостатической терапии у пациентов с ремиссией и рецидивом тиреотоксикоза по окончании лечения (Ме [25; 75]).

По оси ординат — объем ЩЖ (в мл); по оси абсцисс: а — ремиссия (n = 33); б — рецидив (n = 55).



тяжении курса тиреостатической терапии произошло статистически значимое уменьшение объема ЩЖ от 19,4 мл [15; 23] до 16,1 мл [13,4; 20,5] ( $W = 326$ ;  $p < 0,001$ ; CI 95% от 1,2 до 5,4 мл). В группе пациентов, у которых развился рецидив, значимой динамики на протяжении тиреостатической терапии не произошло: исходно 27,4 мл [20,7; 35,9], в конце курса 24 мл [17,9; 34,5] ( $W = 295$ ;  $p = 0,22$ ). Следует заметить, что в соответствии с уже обсуждавшейся закономерностью исходные объемы ЩЖ у больных с ремиссией и рецидивом БГ также значимо различались ( $T = 1108$ ;  $p = 0,002$ ). Таким образом, отсутствие уменьшения объема ЩЖ или его увеличение на протяжении курса тиреостатической терапии можно рассценивать как прогностический фактор рецидива заболевания.

**1.4. Эндокринная офтальмопатия.** Клинически выраженная ЭОП имела место у 53 (47,7%) пациентов, при этом у 40 (75,5%) она манифестировала одновременно с тиреотоксикозом, у 13 (24,5%) — после тиреотоксикоза. У 35 больных была ЭОП I степени по отечественной классификации, у 17 — II степени и у 1 — III степени. В табл. 2 проанализирована вероятность ремиссии БГ у пациентов с ЭОП и без нее. Как это следует из представленных данных, факт наличия у пациента ЭОП сам по себе не отражается на вероятности ремиссии БГ. Значимых различий не выявлено и при сравнении вероятности ремиссии у пациентов с ЭОП различной тяжести. Более того, значимых различий в этом плане не отмечено и для пациентов с ЭОП, манифестировавшей до или после диагностики тиреотоксикоза, т. е. уже на фоне тиреостатической терапии ( $\chi^2 = 0,26$ ;  $p = 0,61$ ). Таким образом, если ЭОП манифестирует уже после начала курса тиреостатической терапии, само по себе это не является поводом для досрочного планирования радикального лечения. Несмотря на то что тяжесть ЭОП мало отражается на вероятности восстановления эутиреоза после курса тиреостатической терапии, планирование радикального лечения в качестве первичного у пациентов с тяжелой ЭОП с чисто практических позиций, на наш взгляд, оправданно.

**1.5. Сопутствующие узловые образования.** У 13 (11,7%) из 111 пациентов БГ сопутствовали узловым образованиям. ФА щитовидной железы в данном случае исключали по принципам, описанным выше. Кроме того, с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии во всех указанных случаях не было получено данных, свидетельствующих о наличии опухоли. Проблема сосуществования БГ и

узлового коллоидного пролиферирующего зоба (УКПЗ) с позиции планирования лечения представляется весьма актуальной. Ряд клиницистов рассценивают такое сочетание как показание к радикальному лечению. Однако в связи с тем, что, как было показано выше, в более старшей возрастной группе, где распространенность УКПЗ потенциально выше, вероятность ремиссии БГ после курса тиреостатической терапии наиболее высока, вопрос, видимо, не следует ставить столь однозначно. Так, среди наблюдаемых нами больных вероятность ремиссии заболевания у пациентов с сочетанием БГ и УКПЗ (21%) значимо не отличалась от таковой в группе пациентов без узловых образований (30,9%) ( $\chi^2 = 0,17$ ;  $p = 0,8$ ). Следует подчеркнуть, что при выявлении узлового образования у пациента с тиреотоксикозом необходимо надежно исключить ФА, консервативная терапия при которой абсолютно бесперспективна.

**1.6. Тиреостатический препарат.** Как было сказано выше, в качестве тиреостатической терапии в настоящее время используют тиамазол и пропилтиоурацил (ПТУ). К сожалению, до сих пор не проводились рандомизированные контролируемые исследования по сравнению риска рецидива тиреотоксикоза у пациентов, получающих тиамазол и ПТУ. Поскольку мы наблюдали только 6 пациентов, получавших курс терапии ПТУ (1 стойкая ремиссия), вывод об этом не можем сделать и мы.

Большинство эндокринологов при планировании длительной тиреостатической терапии отдают предпочтение тиамазолу, что связано с возможностью приема этого препарата лишь 1 раз в сутки, а также с его меньшей гепатотоксичностью по сравнению с ПТУ [23]. С другой стороны, ПТУ предпочтителен во время беременности и лактации, а также в ситуации, когда тиреотоксикоз нужно купировать в максимально короткие сроки [7].

В анализируемую группу пациентов не вошли больные с тяжелыми лейкопеническими реакциями на тиреостатики. Можно указать, что в тот период времени, на протяжении которого большую часть пациентов госпитализировали в клинику, только в 1 случае развился истинный агранулоцитоз, после купирования которого пациентка была прооперирована. В 14 (12,6%) из 111 описываемых случаев БГ у пациентов развивались легкие переходящие лейкопенические реакции, которые по мере динамического наблюдения не потребовали отмены тиреостатиков. Преходящие аллергические реакции в виде сыпи и зуда развились у 4 (3,6%) пациентов, у 1 (0,9%) пациентки произошло транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз.

**1.7. Режим дозирования и схема лечения ("блокируй и замещай" или "блокируй").** Европейское мультицентровое исследование показало, что у 93% пациентов, получающих среднюю стартовую дозу тиамазола (40 мг/сут), через 6 нед функция ЩЖ (уровень  $T_4$  и  $T_3$ ) нормализуется. В соответствии с принятыми в клинике подходами подавляющее большинство пациентов в качестве начальной терапии получали средние дозы тиреостатиков: 83 (74%) пациента — 30–40 мг тиамазола (300–400 мг ПТУ). В дальнейшем дозу тиреостатика снижали до

Таблица 2

Вероятность ремиссии БГ после курса консервативной терапии у пациентов с ЭОП и без нее

Исход консервативной терапии	Без ЭОП (n = 58)	ЭОП (n = 53)	ЭОП I степени (n = 35)	ЭОП II–III степени (n = 18)
Ремиссия:				
абс.	20	13	9	4
%	34	24	25	22
Отличия	$\chi^2 = 0,9$ ; $p = 0,35$		$\chi^2 = 0,003$ ; $p = 0,95$	



поддерживающей с переходом на режимы "блокируй и замещай" (с присоединением L-тироксина) или, реже, "блокируй" (монотерапия тиреостатиком).

Проблема сравнения эффективности режимов "блокируй" и "блокируй и замещай" во многом сходна с проблемой использования малых и больших поддерживающих доз тиреостатиков, поскольку режим "блокируй" (титрационный режим) подразумевает назначение относительно малой дозы препарата, тогда как режим "блокируй и замещай" — относительно большой блокирующей дозы в комбинации с заместительной терапией L-тироксина. К настоящему времени опубликовано достаточно много исследований, сравнивающих риск развития рецидива при использовании для поддержания терапии высоких и низких доз тиреостатиков. В работах J. Romaldini и R. Jorde было показано, что при использовании высоких доз тиамазола (60 мг/сут) вероятность ремиссии больше, чем при использовании низких доз препарата (10 мг/сут) [10, 18]. Однако в других исследованиях такой закономерности не выявлено [1, 12].

По результатам катамнестического обследования наблюдаемых нами пациентов схема "блокируй и замещай" имела преимущества в плане большей вероятности развития эутиреоза (табл. 3) по сравнению со схемой "блокируй", поскольку на ее фоне было отмечено статистически значимо меньшее число рецидивов БГ (60,3% против 83,3%;  $\chi^2 = 4,0$ ;  $p = 0,045$ ). Сопоставимые со схемой "блокируй" результаты лечения отмечены в группе пациентов, которые получали тиреостатическую терапию в виде коротких прерывистых курсов (судя по дозе тиреостатика, после достижения эутиреоза препарат отменяли, и так несколько раз).

Следует заметить, что длительность курсов терапии по схемам "блокируй" и "блокируй и замещай", как это следует из табл. 3, не различалась ( $T = 1553$ ;  $p = 0,61$ ). Кроме того, вопреки ожиданиям и самим принципам назначения этих схем лечения оказалось, что дозы тиамазола в том и другом случае тоже статистически значимо не различались ( $T = 1480$ ;  $p = 0,97$ ). В соответствии с этим не обнаружено влияния дозы тиреостатика на вероятность рецидива БГ. Таким образом, лучший прогноз терапии по схеме "блокируй и замещай" определяется не большей дозой тиреостатика. С чем именно связаны полученные результаты, сказать сложно. В соответствии с одной из недавно высказанных теорий, при назначении схемы "блокируй и замещай" добавляемые к тиреостатикам тиреоидные гормоны на фоне блокады ЩЖ подавляют

продукцию ТТГ, что в свою очередь может привести к снижению экспрессии тиреоидных антигенов. В 1991 г. К. Hashizume и соавт. [9] сообщили, что добавление L-тироксина к тионамидам и продолжение его приема в течение 3 лет после окончания приема тиамазола может существенно снизить вероятность рецидивов тиреотоксикоза, что они объясняли как результат снижения уровня антител к рецептору тиреотропного гормона под влиянием терапии L-тироксина. Однако в последующих исследованиях полученные данные подтвердить не удалось [13]; кроме того, такой вариант терапии вряд ли можно считать приемлемым в практической работе, поскольку пациент при этом находится под угрозой развития сочетания эндо- и экзогенного тиреотоксикоза.

Возможно, преимущество схемы "блокируй и замещай" имеет сугубо практический характер. Так, основной, по нашему представлению, недостаток монотерапии тиреостатиками (схема "блокируй") заключается в том, что на ее фоне необходим более частый контроль уровня  $T_4$  и ТТГ в связи с тем, что у многих пациентов с БГ гиперфункция ЩЖ характеризуется некоторой динамикой, которая определяется варьирующим уровнем продукции стимулирующих и блокирующих антител к рецептору ТТГ. В этой ситуации даже при регулярном приеме одной и той же подобранной дозы тиреостатика тиреотоксикоз может периодически декомпенсироваться либо, наоборот, развиваться медикаментозный гипотиреоз. Эта проблема может быть решена при использовании схемы "блокируй и замещай", когда железа надежно блокируется большой дозой тиамазола. В заключение этих рассуждений следует заметить, что большинством авторов преимущества схемы "блокируй и замещай" в плане прогноза ремиссии БГ не выявлены [3, 12, 16].

**1.8. Длительность лечения.** Продолжительность тиреостатической терапии в группах, в которых после окончания курса развились рецидив (20 мес [14,4; 24,1]) и ремиссия заболевания (19,3 мес [14,4; 22,3]), не различалась ( $T = 1723$ ;  $p = 0,4$ ). Чаше всего терапию продолжали до 1,5 лет. На рис. 4 приведены фактические данные о количестве пациентов с рецидивами и ремиссиями заболевания после курса тиреостатической терапии различной длительности. Несмотря на то что на основании рис. 4 создается впечатление о том, что большая часть ремиссий произошла после терапии продолжительностью 18–24 мес (48,4%), эти различия не были статистически значимы. Другими словами, объективных данных о том, что курс терапии меньшей длительности (например, 12 мес) сопровожда-

Таблица 3

Влияние различных схем тиреостатической терапии на риск рецидива БГ (Ме [25; 75])

Вариант терапии	Число больных	Продолжительность терапии, мес	Доза тиамазола, мг	Рецидив, %	Отличия	
"Блокируй и замещай"	68	20 [17; 24]	10 [5; 10]	60,3	$\chi^2 = 4,0$ ; $p = 0,045$	$\chi^2 = 8,7$ ; $p = 0,013$
"Блокируй"	30	21 [15; 29]	10 [5; 10]	83,3		
Короткие прерывистые курсы	13	12 [4; 18]	20 [10; 30]	92	$\chi^2 = 2,8$ ; $p = 0,1$	
Тиамазол < 10 мг	38	21 [17; 28]	5 [5; 5]	58		
Тиамазол ≥ 10 мг	73	19 [15; 24]	10 [10; 15]	75,4		



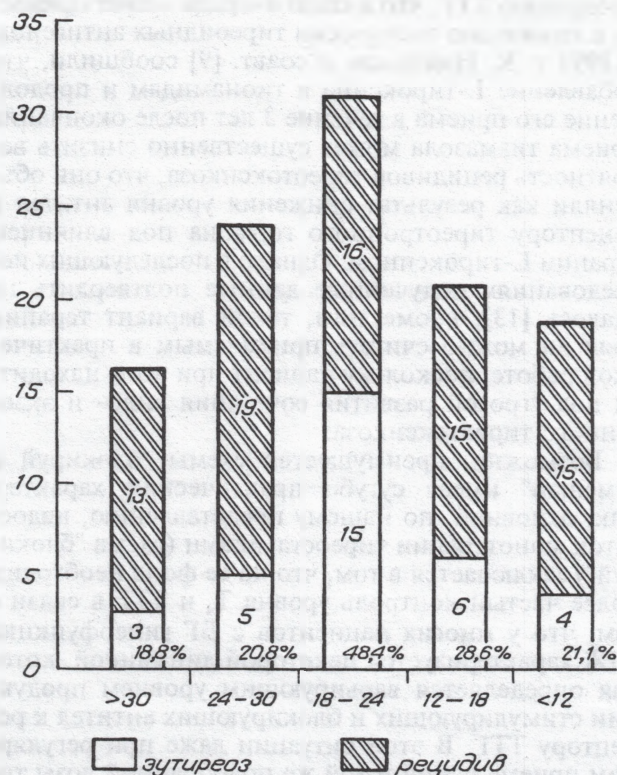


Рис. 4. Вероятность ремиссии БГ в зависимости от длительности тиреостатической терапии.

По оси ординат — число пациентов; по оси абсцисс — длительность терапии (в мес.).

ется меньшим числом ремиссий, не получено. В целом на вопрос об оптимальной длительности тиреостатической терапии могло бы ответить проспективное рандомизированное исследование с узкими критериями включения.

## 2. Оперативное лечение токсического зоба

Основные существующие на сегодняшний день разногласия в подходах к хирургическому лечению токсического зоба определяются различными

Таблица 4

Отдаленные результаты хирургического лечения (субтотальной резекции ЩЖ) токсического зоба

Прогностические факторы	Число больных	Отдаленный прогноз		
		гипотиреоз (1)	рецидив (2)	эутиреоз (3)
Объем остаточной ткани, Ме [25; 75], мл	—	3,1 [2; 4]*	11,8 [6,2; 18]*	4,5 [3,3; 5]*
Длительность катамнеза, Ме [25; 75], мес	—	9 [7; 14]	33 [13,5; 44,8]	24 [20; 28]
БГ	55	44 (80)	7 (12,7)	4 (7,3)
ФА	11	7	3	1
Всего...	66	51 (77,3)	10 (15,2)	5 (7,5)

При м е ч а н и е. В скобках — процент. \* —  $N = 20,5$ ;  $p < 0,0001$ ; при множественных сравнениях по критерию Данна различия между группами 1 и 3 отсутствуют, отличия между группами 1 и 2 ( $Q = 4,5$ ), а также 2 и 3 ( $Q = 2,7$ ) статистически значимы (см. рис. 5).

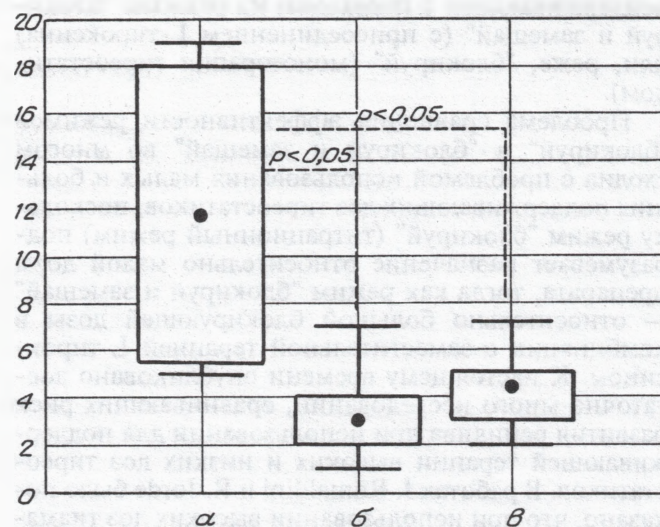


Рис. 5. Объем остаточной тиреоидной ткани по данным УЗИ у пациентов с различными результатами оперативного лечения токсического зоба (Ме [25; 75]).

По оси ординат — объем тиреоидного остатка (в мл). а — рецидив (15,2%); б — гипотиреоз (77,3%); в — эутиреоз (7,5%).

взглядами на его цель. Большинство зарубежных авторов и клинических рекомендаций выдвигают в качестве цели оперативного лечения развитие стойкого гипотиреоза, который достигается тиреоид-эктомией или предельно субтотальной резекцией ЩЖ [6, 14]. Указанная концепция возникла после того, как был выяснен патогенез БГ (аутоиммунное заболевание, при котором ЩЖ является мишенью для антител), и стала осуществима после внедрения в клиническую практику современных препаратов L-тироксина и принципов заместительной терапии гипотиреоза, обеспечивающих высокое качество жизни пациентов, мало отличающееся от обычного [15]. В отечественной литературе гипотиреоз традиционно, на протяжении многих десятилетий рассматривается как неблагоприятный исход лечения, в связи с чем с целью сохранения эутиреоидного состояния, как правило, предпринимаются субтотальные резекции ЩЖ.

Оперативное лечение, как указывалось, было предпринято у 23 пациентов с БГ и рецидивом тиреотоксикоза после консервативной терапии, у 32 пациентов с БГ в качестве первичного лечения и у 11 пациентов с ФА. Таким образом, в дальнейший анализ были включены 66 пациентов с токсическим зобом, отдаленные результаты лечения которого проанализированы в табл. 4 и на рис. 5. Всем пациентам в различных лечебных учреждениях Москвы была выполнена субтотальная резекция ЩЖ (согласно выписным эпикризам).

Как следует из представленных данных, основным исходом оперативного лечения токсического зоба явился гипотиреоз (77,3%), реже наблюдался рецидив тиреотоксикоза (15,2%) и самым редким отдаленным исходом лечения явился эутиреоз (7,5%). При анализе результатов оперативного лечения токсического зоба основное внимание мы уделили оценке остаточного объема ЩЖ, который считается главным прогностическим фактором отдаленного результата лечения. Следует заметить,



что речь шла не о том объеме ткани ЩЖ, который оставляли во время операции, а об объеме тиреоидного остатка, который по прошествии достаточно длительного времени оценивали с помощью УЗИ. Таким образом, исходно этот остаток мог быть как меньше (а затем увеличиться с развитием рецидива тиреотоксикоза), так и больше (с последующими атрофическими изменениями и развитием гипотиреоза).

В результате (см. табл. 4 и рис. 5) выявлено, что тиреоидный остаток у пациентов с рецидивом тиреотоксикоза оказался статистически значимо больше, чем у больных с гипотиреозом и эутиреозом, тогда как различий между двумя последними группами в этом плане не отмечено. В связи с этим можно сделать вывод о том, что оставление во время резекции ЩЖ по поводу токсического зоба достаточно большого тиреоидного остатка с высокой вероятностью приведет к рецидиву тиреотоксикоза. С другой стороны, в силу того, что объем ткани ЩЖ у пациентов с гипотиреозом и эутиреозом не различается, прогнозировать сохранение у пациента эутиреоза, базируясь на размере тиреоидного остатка, невозможно. Таким образом, единственным одновременно благоприятным и прогнозируемым исходом оперативного лечения токсического зоба следует признать гипотиреоз, который достигается удалением практически всей ЩЖ (тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция). По данным литературы последних лет, в большинстве зарубежных клиник операцией выбора при БГ стали именно тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция ЩЖ. Если эти операции выполняют в специализированных учреждениях, риск известных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва, гипопаратиреоз) немногим превышает таковой при субтотальной резекции [5].

## Выводы

1. К факторам риска рецидива после курса тиреостатической терапии по поводу БГ относятся молодой возраст пациента (моложе 30 лет), большой размер зоба (более 30 мл), а также отсутствие уменьшения или увеличение объема ЩЖ на фоне консервативной терапии.

2. Наличие у пациента ЭОП, а также ее развитие после начала лечения не отражается на вероятности рецидива тиреотоксикоза после курса тиреостатической терапии.

3. Сочетание БГ с УКПЗ не увеличивает риск рецидива тиреотоксикоза после окончания курса тиреостатической терапии.

4. Схема тиреостатической терапии БГ "блокируй и замещай" (комбинированное назначение ти-

реостатика и L-тироксина) предпочтительнее по сравнению с монотерапией тиреостатиками (схема "блокируй") в плане большей вероятности развития ремиссии после окончания лечения, при этом такое преимущество не определяется назначением большей дозы тиреостатика.

5. Прогнозируемым благоприятным результатом оперативного лечения токсического зоба (БГ, ФА ЩЖ) следует считать стойкий гипотиреоз, который достигается практически полным удалением ЩЖ (предельно субтотальная резекция, тиреоидэктомия).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурумкулова Ф. Ф., Котова Г. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 1996. — № 5. — С. 20—23.
2. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Юденич О. Н. и др. // Тер. арх. — 1992. — № 10. — С. 58—62.
3. Петрова Н. Д., Хомякова В. Н., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2000. — № 6. — С. 12—18.
4. Allahabadia A., Daykin J., Holder R. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1038—1042.
5. Barakata M. S., Agarwal G., Reeve T. S. et al. // Aust. N. Z. J. Surg. — 2002. — Vol. 72. — P. 321—324.
6. Baskin H., Cobin R. H., Duick D. S. et al. // Endocrin. Pract. — 2002. — Vol. 8. — P. 457—467.
7. Cooper D. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1998. — Vol. 27. — P. 225—247.
8. Feldt-Rasmussen U., Glinioer D., Orgiazzi J. // Ann. Rev. Med. — 1993. — Vol. 44. — P. 323—334.
9. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 947—953.
10. Jorde R., Ytre-Arne K., Styrmer J., Sundsfjord J. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238. — P. 161—165.
11. Laurberg P., Pedersen K. M., Vestergaard H., Sigurdsson G. // J. Intern. Med. — 1991. — Vol. 229. — P. 415—420.
12. Lucas A., Salinas I., Rius F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2410—2413.
13. McIver B., Rae P., Beckett G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 220—224.
14. Orgiazzi J., Madec A. M. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 849—853.
15. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 2077—2081.
16. Pfeilschifter J., Zeigler R. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 81—86.
17. Romaldini J. H., Bromberg N., Werner R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 563—570.
18. Shleusener H., Schwander J., Fischer C. et al. // Acta Endocrinol. — 1989. — Vol. 120. — P. 689—701.
19. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2986—2993.
20. Vitti P., Rago T., Chiovato L. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 369—375.
21. Vitug A. C., Goldman J. M. // Horm. Res. — 1985. — Vol. 21. — P. 229—234.
22. Volpe R. // Curr. Pharm. Design. — 2001. — Vol. 7. — P. 451—460.
23. Wartofsky L. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 213—216.
24. Young E. T., Steel N. R., Talor J. J. et al. // Quart. J. Med. — 1988. — Vol. 250. — P. 175—189.

Поступила 09.01.04



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61

К. В. Савостьянов<sup>1</sup>, Д. А. Чистяков<sup>1</sup>, Н. А. Петунина<sup>2</sup>, Л. В. Трухина<sup>2</sup>, М. И. Балаболкин<sup>2</sup>, В. В. Носиков<sup>1</sup>**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА В ПОПУЛЯЦИИ МОСКВЫ**Государственный научный центр РФ "ГосНИИгенетика" (дир. — член-корр. РАН В. Г. Дебабов)<sup>1</sup>, кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) ФППО ММА им. И. М. Сеченова<sup>2</sup>

Патология щитовидной железы занимает первое место в структуре эндокринных заболеваний (0,5% населения), опережая даже сахарный диабет (0,4%). К числу наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы относится диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса). В настоящем исследовании для нескольких возможных генов-кандидатов были разработаны полиморфные маркеры и проведено изучение ассоциации этих маркеров с развитием ДТЗ в русской популяции. Обследовали 78 больных с ДТЗ и 153 здоровых донора. Изучение ассоциации полиморфных микросателлитных маркеров D6S2414 и D6S1271, расположенных на хромосоме 6 среди генов главного комплекса гистосовместимости (локус MHC), показало, что оба маркера ассоциированы с ДТЗ.

Использование полиморфного маркера Ala17Thr гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) также позволило обнаружить выраженную ассоциацию этого маркера с ДТЗ. Аллель Ala и генотип Ala/Ala повышают риск развития патологии (относительный риск — OR = 2,94 и 3,57 соответственно), тогда как носительство аллеля Thr и особенно гомозиготность по нему сцеплены с пониженным риском развития ДТЗ (OR = 0,34 и 0,28 соответственно). В случае полиморфного маркера His60Arg гена, кодирующего  $\beta$ -субъединицу большой многофункциональной протеосомы (LMP2), не обнаружено ассоциации этого маркера с ДТЗ. В случае полиморфного маркера Pro52Thr гена рецептора тиреотропина (TSHR) также не обнаружено ассоциации с ДТЗ в московской популяции. При сравнении распределения аллелей и генотипов полиморфного минисателлитного маркера, расположенного в интроне 2 гена антагониста рецептора интерлейкина-1, в группах здоровых доноров и больных с ДТЗ были показаны достоверные различия во встречаемости аллеля 2 и генотипов 2/4 и 4/4. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли локуса MHC, гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) и гена антагониста рецептора интерлейкина-1 в развитии ДТЗ в популяции Москвы.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, гены-кандидаты, полиморфные маркеры, русская популяция Москвы.

Thyroid pathology ranks first in the incidence of endocrine diseases (0.5% of the general population), by passing ahead of even diabetes mellitus (0.4%). The most common thyroid diseases include diffuse toxic goiter (DTG) - Graves' disease. In this study, polymorphic markers were developed for some possible gene candidates and the association of these markers with the development of DTG was studied in a Russian population. A group of 78 patients with DTG and a group of 153 healthy volunteers were examined. Examining the association of the polymorphic microsatellite markers D6S2414 and D6S1271 located on chromosome 6 amongst the genes of the major histocompatibility complex (MNS locus) indicated that both markers are associated with DTG.

The use of the polymorphic marker Ala17Thr of a cytotoxic T-lymphocytic serine esterase gene (CTLA4) also could detect the marked association of this marker with DTG. The allele Ala and the genotype Ala/Ala increase a risk for the pathology (OR = 2.94 and 3.57, respectively) whereas the carriage of the allele Thr and particularly its homozygosity are linked with a lower risk for DTG (the relative risk (RR) is 0.34 and 0.28, respectively). In case of the polymorphic marker His60Arg if the gene encoding for the  $\beta$ -subunit of a large multifunctional proteasome (LMP2), there was no association with DTG in a Moscow population. Comparing the distribution of the alleles and genotypes of the polymorphic minisatellite marker arranged in the intron 2 of an interleukin-1 receptor antagonist gene in the groups of healthy volunteers and patients with DTG showed significant differences in the occurrence of allele 2 and genotypes 2/4 and 4/4. Thus, the findings suggest that the MNS locus, the cytotoxic T-lymphocytic serine esterase gene (CTLA4), and the interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN) play an important role in the development of DTG in the population of Moscow.

**Key words:** diffuse toxic goiter, gene candidates, polymorphic markers, Moscow Russian population.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) относятся к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, многофакторная природа которых была установлена еще в 80-х годах прошлого века. Эти болезни щитовидной железы являются одними из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний. Они поражают до 0,5% населения и по своей встречаемости опережают даже сахарный диабет типа 1, причем женщины болеют ДТЗ в 9 раз чаще мужчин [10]. В развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы большую роль играет генетическая предрасположенность, что было обнаружено еще Бартелом в 1941 г. По его данным, более 40% пациентов имели семейный анамнез по патологии ЩЖ. Намного позже были обнаружены активация Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>) и/или снижение числа Т-супрессорных клеток (CD8<sup>+</sup>). Развитие аутоиммунного процесса приводит к появлению разнообразных антител к ряду аутоантигенов. Наиболее

значимыми из них являются антитела к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), которые вызывают гипертиреоз, имитируя связывание ТТГ с рецептором. В связи с быстрым накоплением в последние годы данных о структурной организации генома человека и описанием множества полиморфных маркеров стало возможным изучение ассоциации потенциальных генов-кандидатов с наследственными заболеваниями, в том числе и с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Известно, что при ДТЗ аутоантитела к рецептору ТТГ, которые часто называют тиреостимулирующими иммуноглобулинами, связываются с рецептором ТТГ [2], приводя к активации аденилатциклазы, увеличению синтеза и выброса гормонов, что и приводит к гипертиреозу. Поэтому ген рецептора ТТГ (TSHR) может рассматриваться в качестве гена-кандидата при ДТЗ. В положении 253 той области гена TSHR, которая кодирует внеклеточный домен рецепторной молекулы, обнаружен мо-



нонуклеотидный полиморфизм, приводящий к аминокислотному полиморфизму в положении 52 (остаток пролина или треонина — Pro52Thr) [12].

Общеизвестными маркерами всех аутоиммунных заболеваний являются гены главного комплекса гистосовместимости класса II, расположенные в локусе МНС (или HLA) на хромосоме 6p21. По всей видимости, участие локуса HLA в патогенезе ДТЗ связано с нарушениями иммунотолерантности. Аберрантная экспрессия молекул МНС в клетках, синтезирующих нативный тиреотропин (TSH), может приводить к появлению функциональных аутоантител к нему и индукции заболевания. Для анализа ассоциации локуса МНС с ДТЗ в данной работе использовали тетрануклеотидные микросателлитные маркеры D6S2414 и D6S1271, расположенные между генами МНС класса II.

Ассоциация с ДТЗ показана и для других генов, расположенных в локусе МНС, но не относящихся к генам HLA. Это семейство генов LMP, кодирующих субъединицы большой многофункциональной протеазы — сложного внутриклеточного фермента, осуществляющего процессинг антигенов. Ген LMP2, кодирующий  $\beta$ -субъединицу большой многофункциональной протеазы 2, осуществляет расщепление белков на пептиды, которые затем поступают в эндоплазматический ретикулум, где вступают во взаимодействие с молекулами МНС класса I. В этом гене обнаружен мононуклеотидный полиморфизм, приводящий к аминокислотному полиморфизму: остатки аргинина (R) или гистидина (H) в положении 60 аминокислотной последовательности — R60H [12].

Накоплены многочисленные данные об ассоциации и сцеплении гена CTLA4 (2q33) с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с поражением щитовидной железы. Современная модель активации Т-клеток предполагает наличие 2 сигналов: 1-й, специфический сигнал поступает в момент связывания комплекса МНС с антигеном, находящимся на поверхности клетки, представляющей антиген, с Т-клеточным рецептором (TCR), а 2-й, неспецифический сигнал поступает после соединения другого рецептора Т-клетки (CD28) с его лигандами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), также находящимися на поверхности клетки, представляющей антиген. Часто 2-й сигнал называют коstimулирующим. Если оба сигнала поступили, то имеют место активация Т-клетки, секреция цитокинов и дальнейшая пролиферация Т-клетки. Однако ситуация усложнилась после обнаружения другого рецептора (CTLA-4) с противоположным действием, связывающегося с теми же лигандами B7-1 и B7-2, но переводящего Т-клетку в состояние "безответности" к данному антигену, называемое энергией, за которой следует программируемая смерть Т-клетки (апоптоз).

Нарушения в тонком взаимодействии рецепторов CD28 и CTLA-4 с лигандами B7-1 и B7-2 могут являться одной из причин аутоиммунных заболеваний. Например, это может произойти в том случае, если в клетках тимуса часть аутореактивных Т-лимфоцитов, которые должны быть уничтожены, избежит апоптоза. В этом случае уцелевшие аутореактивные Т-лимфоциты уходят на периферию и

до конца жизни могут не активироваться, однако возможен и другой вариант развития событий, при котором под воздействием внешних факторов могут произойти активация аутореактивных Т-лимфоцитов и развитие аутоиммунного заболевания. Ген CTLA4 является одним из наиболее вероятных генов-кандидатов, предрасполагающих к ДТЗ, и для изучения его ассоциации с ДТЗ использовали полиморфный маркер Ala17Thr (в положении 7 лидерного пептида), связанный с мононуклеотидным полиморфизмом (A → G) в положении 49 экзона 1 (A49G) [1, 7].

Аутоиммунные поражения щитовидной железы часто сопровождаются воспалительными процессами, поэтому в числе генов-кандидатов, вовлеченных в развитие ДТЗ, могут рассматриваться гены, продукты которых являются медиаторами воспалительной реакции. К ним относится ген антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL1RN), расположенный на хромосоме 2q14.2, внутри которого находится полиморфный минисателлит [4].

## Материалы и методы

В группу популяционного контроля вошли 153 донора (81 мужчина и 72 женщины) без патологии щитовидной железы (средний возраст  $36,4 \pm 10,4$  года). Другую группу составили 78 больных с ДТЗ (14 мужчин и 64 женщины) в возрасте  $39,3 \pm 11,6$  года с длительностью заболевания  $4,1 \pm 2,8$  года. Группа обследованных состояла из лиц, наблюдавшихся на кафедре эндокринологии и диабетологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова.

Термостабильная ДНК-полимераза Taq получена от фирмы "Ферментас" (Вильнюс, Литва), протеиназа K — от фирмы "Merck" (Германия). Синтез олигонуклеотидных праймеров выполнен ОАО "Синтол" (Москва). Геномную ДНК выделяли из цельной крови больных посредством фенол-хлороформной экстракции после инкубации образцов крови с протеиназой K в присутствии 0,1% SDS [13].

ДНК амплифицировали методом ПЦР на термостатических блоках РНС-2 ("Techne", Великобритания) и "Терцик" (Россия) в 50 мкл реакционной смеси, содержащей буфер 1 или 2, по 0,2 мМ каждого dNTP, по 10 пмоль каждого из праймеров, 100–200 нг геномной ДНК и 1,0 ед. ДНК-полимеразы Taq. Буфер 1 содержал 67 мМ трис-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ сульфат аммония и 0,1% твин-20. Концентрация хлорида магния зависела от амплифицируемого локуса. Буфер 2 содержал 10 мМ трис-HCl (pH 8,8), 50 мМ KCl и 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>. При необходимости в реакционную смесь вносили ДМСО в конечной концентрации 10%.

На первой стадии ПЦР ДНК денатурировали при 94°C 3 мин, на конечной — проводили синтез 2-й цепи при 72°C 7 мин. В промежутке между данными стадиями осуществляли 25–35 циклов ПЦР в зависимости от локуса и количества исходной ДНК по трехступенчатой программе, включающей в себя денатурацию ДНК при 94°C 1 мин, отжиг праймеров в течение 1 мин и синтез 2-й цепи при 72°C 1 мин. Температура отжига праймеров зависела от амплифицируемого локуса. Условия ПЦР и



Таблица 1

Условия ПЦР и последовательность праймеров для амплификации полиморфных маркеров, использованных в данной работе

Полиморфный маркер	Прямой и обратный праймеры (5' → 3')	Источник	Буфер	MgCl <sub>2</sub> , mM	Отжиг, °C
D6S2414 в локусе HLA	aactgggctgagatgtacca aaggagaggaatgtgtgtgc	[9]	2 (+10% ДМСО)	1,5	55
D6S1271 в локусе HLA	tagactgatgagcggtaccc cctggggtgtaattattgctg	[6]	1 (+10% ДМСО)	1,0	60
Ala17Thr гена CTLA4	cgaagagtgaagtgcacagg cacagtctttattcttcagcg	[5]	2 (+10% ДМСО)	1,5	60
Минисателлит в гене IL1RN	ctccgcaaccactccctat tcctggctgcacctaa	[8]	1	1,0	55
R60H в гене LMP2	gccaggaagagccgaaacaag gtgaaccgagtgttgacaagc	[14]	2 (+10% ДМСО)	1,5	60
Pro52Thr в гене TSHR	gaggatggagaaatagccccgag cactactcgggctgttattgag	[3]	2 (+10% ДМСО)	1,5	65

последовательности праймеров для амплификации исследованных локусов приведены в табл. 1.

Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР проводили в 12% полиакриламидном геле, который затем окрашивали нитратом серебра [11].

Для идентификации аллелей полиморфного маркера гена LMP2 использовали рестриктазу HinfI, в случае полиморфного маркера гена CTLA4 — рестриктазу MboI и в случае полиморфного маркера гена TSHR — рестриктазу PstI. К 15 мкл амплифицированного фрагмента ДНК добавляли 2 мкл 10-кратного буфера, 2 мкл БСА (1 мг/мл) и 1—3 ед. фермента. Расщепление ДНК рестриктазами MboI и PstI проводили в буфере R, а рестриктазой HinfI — в буфере Y в течение 3—4 ч при 37°C.

Значимость различий между частотами аллелей и генотипов исследованных полиморфных маркеров в группах определяли с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони, учитывающей число аллелей и генотипов. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для оценки роли генетического маркера (аллеля или генотипа) в развитии ДТЗ рассчитывали значения относительного риска (OR). OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 — как фактор риска и OR < 1 — как фактор, предохраняющий от развития патологии.

## Результаты и их обсуждение

Для маркера D6S2414 было обнаружено 9 аллелей, содержащих от 5 до 13 повторов (по числу повторяющихся единиц gata). Значимыми оказались различия в распределении частот для аллелей 5, 6, 8, 12, причем содержание аллелей 5, 6 и 12 у больных было снижено, а аллеля 8 — повышено, что отражает величина OR, т. е. пациенты — носители аллелей 5, 6 и 12 в большей степени предрасположены к развитию ДТЗ, в то время как носители аллеля 8, по всей видимости, имеют меньший риск развития ДТЗ (табл. 2).

Для маркера D6S1271 было обнаружено 4 аллеля, содержащих от 10 до 13 повторов. У пациентов с ДТЗ достоверно повышена частота аллеля 10 по сравнению с контрольной группой. Аллель 10 обладает наибольшим значением OR (4,95). Следовательно, данный аллель можно рассматривать в ка-

честве своеобразного маркера повышенного риска развития ДТЗ. В то же время у больных существенно снижено содержание аллеля 13, характеризующегося минимальными значениями OR, что формально свидетельствует о его предохраняющей роли по отношению к раннему развитию аутоиммунной патологии. Достоверные различия показаны и в распределении генотипов маркера D6S1271. У пациентов с ДТЗ по сравнению с контролем существенно повышена доля генотипа 10/12. Носительство генотипа 10/12 ассоциировано с максимальным (OR = 4,99) риском развития ДТЗ.

Таким образом, наличие значимых различий во встречаемости 4 аллелей для маркера D6S2414 и 2 аллелей и 1 генотипа для маркера D6S1271 наглядно свидетельствует о выраженной ассоциации этих маркеров и окружающей их хромосомной области 6p21.31 с развитием ДТЗ в московской популяции.

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера R60H гена LMP2 в группах с ДТЗ и в популяционном контроле выявил тенденцию к накоплению аллеля R и особенно генотипа RR (в 2,5 раза) у больных с ДТЗ по сравнению с контролем. Достоверным было лишь возрастание содержания генотипа RR, значимость которого исчезала при введении поправки Бонферрони (см. табл. 2). В настоящий момент не совсем ясно, ассоциирован ли полиморфный маркер R60H гена LMP2 с развитием ДТЗ. Во всяком случае, в популяции Москвы предрасполагающий эффект данного генотипа выражен сильнее, чем предохраняющая роль гомозигот HH, но при этом выраженная связь с патологией у полиморфного маркера R60H гена LMP2 отсутствует.

В нашей работе также обнаружена выраженная ассоциация полиморфного маркера Ala17Thr гена CTLA4 с ДТЗ. Из табл. 2 видно, что носители молекулярного варианта Т-клеточной эстеразы, несущей остаток аланина в положении 17 (аллель Ala17), и гомозиготные носители этого аллеля имеют повышенный риск развития ДТЗ (OR = 2,94 и 3,57 соответственно), тогда как носители аллеля Thr17 и особенно гомозиготные носители этого аллеля имеют пониженный риск развития ДТЗ в московской популяции (OR = 0,34 и 0,28 соответственно).



Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров в группах больных с ДТЗ и здоровых индивидов

Аллели и значимые генотипы	Частоты аллелей и генотипов		OR	Значения критерия Фишера	Значения критерия Фишера с учетом поправки Бонферрони
	здоровые	больные с ДТЗ			
D6S2414					
5	0,079	0,006	0,24	0,00035	0,00315
6	0,139	0,038	0,34	0,00043	0,00344
7	0,046	0,096	—	0,03044	> 0,05
8	0,089	0,173	2,37	0,00652	0,03912
9	0,175	0,237	—	> 0,05	—
10	0,199	0,250	—	> 0,05	—
11	0,156	0,154	—	> 0,05	—
12	0,106	0,026	0,33	0,00131	0,00917
13	0,010	0,019	—	> 0,05	—
D6S1271					
10	0,015	0,083	4,95	0,00199	0,00597
11	0,054	0,083	—	> 0,05	—
12	0,847	0,821	—	> 0,05	—
13	0,084	0,013	0,24	0,00178	0,00712
10/12	0,030	0,154	4,99	0,00326	0,02608
Ген CTLA4					
Ala	0,527	0,782	2,94	< 0,00001	< 0,00001
Thr	0,473	0,218	0,34	< 0,00001	< 0,00001
Ala/Ala	0,323	0,641	3,57	0,00003	0,00009
Thr/Thr	0,269	0,077	0,28	0,00087	0,00174
Ген LMP2					
H	0,763	0,679	—	> 0,05	—
R	0,237	0,321	—	> 0,05	—
RR	0,062	0,154	—	0,03540	> 0,05
Ген IL1RN					
2	0,280	0,385	—	0,02739	> 0,05
3	0,033	0,019	—	> 0,05	—
4	0,615	0,564	—	> 0,05	—
5	0,044	0,019	—	> 0,05	—
6	0,027	0,013	—	> 0,05	—
2/4	0,374	0,615	2,61	0,00139	0,0139
4/4	0,363	0,231	—	0,04460	> 0,05
Ген TSHR					
Pro	0,744	0,75	—	> 0,05	—
Thr	0,256	0,25	—	> 0,05	—

В интроне 2 гена IL1RN расположен полиморфный минисателлит, состоящий из повторяющихся звеньев размером 86 п. н. При генетическом анализе было выявлено 5 аллелей. Сравнительный анализ выявил достоверные различия в частотах аллеля 2 и 2 генотипов (2/4 и 4/4) между группой здоровых доноров и больными с ДТЗ. У последних содержание данного аллеля (38,5%) и гетерозигот 2/4 (61,5%) было существенно повышено, тогда как доля гомозигот 4/4 (23,1%) значительно уменьшена по сравнению с контролем. Таким образом, генотип 2/4 (OR = 2,61) может служить маркером риска развития ДТЗ (см. табл. 2). Возможно, ген IL1RN ассоциирован с ДТЗ в московской популяции.

Проведенный нами анализ полиморфного маркера Pro52Thr гена рецептора ТТГ не показал ассоциации с заболеванием (см. табл. 2). В настоящий

момент неясно, связано ли это с тем, что ген TSHR не вовлечен в патогенез ДТЗ, либо только с тем, что использованный нами полиморфный маркер не ассоциирован с ДТЗ. Нельзя исключить, что какой-либо другой полиморфный маркер в гене TSHR может быть ассоциирован с развитием аутоиммунного ДТЗ. В ближайшее время планируется осуществить анализ ассоциации с ДТЗ ряда других маркеров этого гена.

## Выводы

1. Не обнаружено ассоциации между полиморфными маркерами R60H гена LMP2 и Pro52Thr гена TSHR и ДТЗ.

2. Изучена ассоциация с ДТЗ 2 полиморфных тетрауклеотидных микросателлитов D6S2414 и D6S1271, расположенных в области генов МНС. Выявлены достоверные различия в частотах встречаемости 4 аллелей маркера D6S2414 и 2 аллелей и 1 генотипа маркера D6S1271 в группах больных с ДТЗ и здоровых индивидов в московской популяции. При этом зафиксировано наибольшее значение OR для генотипа 10/12 маркера D6S1271, равное 4,99.

3. Одним из важнейших маркеров, связанных с предрасположенностью к ДТЗ, является полиморфный маркер Ala17Thr гена CTLA4, для всех аллелей и гомозиготных генотипов которого показана высокодостоверная ассоциация с ДТЗ. При этом обнаружена корреляция между носительством аллеля Ala17 и генотипа Ala/Ala и повышенным риском развития ДТЗ (OR = 2,94 и 3,57 соответственно), тогда как носительство аллеля Thr17 и особенно гомозиготы Thr/Thr коррелирует со сниженным (OR = 0,34 и 0,28 соответственно) риском развития ДТЗ.

4. Минисателлитный полиморфный маркер в гене IL1RN ассоциирован с развитием ДТЗ в московской популяции.

## ЛИТЕРАТУРА

- Awata T., Kurihara S., Iitaka M. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 1. — P. 128—129.
- De Roux N., Shields D. C., Misrahi M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3483—3486.
- Deng G. Y., Muir A., Maclaren N. K., She J. X. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 528—534.
- Donner H., Rau H., Walfish P. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 143—146.
- <http://www.chlc.org/cgi-bin/Marker Search?GATA118F03>.
- <http://www.chlc.org/cgi-bin/Marker Search?GATA129G03>.
- Heward J. M., Allahabadia A., Sheppard M. C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51, N 1. — P. 115—118.
- Marron M. P., Raffel L. J., Garchon H.-J. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 1275—1282.
- Mathew C. G. P. // Methods of Molecular Biology / Ed. J. Walker. — Totowa, 1984. — Vol. 2. — P. 31—34.
- Roth C., Scortea M., Stubbe P. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 1997. — Vol. 105.
- Sajantilla A., Budowle B., Strom M. // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — Vol. 50. — P. 816—825.
- Shimono N., Kohno Y., Yamaguchi K.-I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93, N 20. — P. 11074—11079.
- Sunthornthepvarakul T., Hayashi Y., Refetoff S. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 147—149.
- Tarlow J. K., Blakemore A. I. F., Lennard A. et al. // Hum. Genet. — 1993. — Vol. 91. — P. 403—404.

Поступила 19.02.04



© Т. В. МОХОРТ, 2004

УДК 616.379-008.64-053.6:312.6(476)

Т. В. Мохорт

## ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1 СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

ГУ Научно-исследовательский клинический институт радиационной медицины и эндокринологии, Минск

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом типа 1 (СД1) за последние десятилетия. В докладах Генеральной ассамблеи United Nations scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation (2001 г.) было высказано предположение о том, что аутоиммунную реакцию и изменения на генетическом уровне может инициировать также воздействие радиационного фактора. Целью нашего исследования было оценить динамику заболеваемости СД1 у детей и подростков различных регионов Республики Беларусь.

Для изучения динамики заболеваемости СД1 у детей и подростков были выбраны 2 региона: Гомельская область, наиболее пострадавшая от аварии на Чернобыльской АЭС, и Минская область как относительно "чистый" регион. На данном этапе были использованы компьютерные базы данных по учету больных СД1, проанализированы итоговые статистические отчеты и архивные материалы по Минской и Гомельской областям и Республике Беларусь в целом с 1980 по 2001 г.

В результате среди детей и подростков Гомельской области выявлен достоверный рост заболеваемости в 1987–2001 гг. по сравнению с 1980–1986 гг., чего не отмечено в Минской области. При этом уровень заболеваемости СД1 в Гомельской области статистически достоверно выше, чем в Минской, в период с 1987 по 2001 г. при отсутствии достоверных различий в доаварийном периоде.

**Ключевые слова:** Республика Беларусь, рост заболеваемости сахарным диабетом типа 1, дети, подростки.

*The epidemiological surveys made in different countries suggest that there has been an increase in the incidence of type 1 diabetes mellitus (DM1) in the past decades. The reports made at the General Assembly of the United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation (2001) stated that the influence of a radiation factor might initiate an autoimmune reaction and genetic changes. The purpose of this study was to define the trend of DM1 in children and adolescents from different regions of the Republic of Belarus.*

*To study the trend of DM1 in children and adolescents, two regions were selected. These were the Gomel Region that had been mostly suffered from the Chernobyl accident and the Minsk Region as a relatively "pure" region. This stage of the study used computer databases for registration of patients with DM1, analyzed the 1980–2001 final statistical reports and archival data on the Minsk and Gomel Regions and the Republic of Belarus as a whole.*

*The study revealed a significant rise in morbidity among the children and adolescents of the Gomel Region in 1987–2001 as compared with 1980–1986, which was not observed in the Minsk Region. At the same time the incidence of DM1 was statistically significantly higher in the Gomel Region than in the Minsk Region in 1987 to 2001 without significant differences being found in the period before the accident.*

**Key words:** Republic of Belarus, higher incidence of type 1 diabetes mellitus, children, adolescents.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом типа 1 (СД1) за последние десятилетия [2, 3, 6–9, 17]. Благодаря эпидемиологическим подходам к анализу манифестации СД1 было определено, что на развитие СД1 оказывают влияние различные экзогенные и эндогенные факторы [4, 11, 12, 18, 20]. Доказана связь манифестации СД1 с наследственностью и, в частности, с генетической предрасположенностью. Среди экзогенных факторов риска считается доказанной роль вирусов в инициации аутоиммунной реакции, выявлена связь манифестации диабета с качеством питания, в частности влияние коровьего молока на частоту манифестации СД1 [10]. Выявлены сезонные колебания в манифестации заболевания, проведена оценка различий в заболеваемости в зависимости от широты региона проживания и т. д.

В докладах Генеральной ассамблеи United Nations scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation, проходившей в апреле 2001 г., а также на конференции по проблемам последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) было высказано предположение о том, что аутоиммунную реакцию и изменения на генетическом уровне может инициировать также воздействие ра-

диационного фактора [13]. В последние годы опубликованы данные о возможном влиянии на инициацию развития СД1 вирусов, вызывающих заболевания растений (картофеля, редиса и др.) и продуцирующих токсины, способные вызвать деструкцию  $\beta$ -клеток. Окончательно не исключено возможное влияние ряда сельскохозяйственных минеральных удобрений, также вызывающих деструкцию  $\beta$ -клеток, на инициацию процесса аутоагрессии [14].

В Республике Беларусь состоит на учете около 16 тыс. больных, среди них более 700 детей и 500 подростков с СД1. Первичная заболеваемость составляет по стране 107,89 на 100 000 населения (7,33 и 9,41 на 100 000 детей и подростков соответственно).

При этом практически отсутствуют эпидемиологические исследования, позволяющие оценить динамику и определить прогноз первичной и общей заболеваемости СД1 как в целом по стране, так и по отдельным ее регионам [5]. Таким образом, большой интерес представляют оценка динамики и определение перспективы заболеваемости СД1, что позволит принимать рациональные и обоснованные управленческие решения и уточнить возможные влияния экзогенных факторов на манифестацию СД1. С учетом вышеизложенного целью на-



Таблица 1

Абсолютные значения IR детей и подростков в Гомельской и Минской областях за 1980—2001 гг.

Год	IR					
	Минская область			Гомельская область		
	дети	подростки	дети и подростки	дети	подростки	дети и подростки
1980	5,72	3,6	4,45	3,14	4,36	3,42
1981	2,25	0,94	1,95	2,09	4,56	2,64
1982	1,13	1,81	1,29	2,61	2,83	2,65
1983	1,41	0	1,11	1,81	5,83	2,66
1984	2,53	2,18	2,46	3,33	12,01	5,1
1985	1,96	0	1,56	1,77	7,2	2,85
1986	2,78	3,47	2,91	2,02	8,51	3,27
1987	1,66	3,51	2,01	3,82	6,55	4,33
1988	1,1	1,16	1,11	3,57	6,56	4,98
1989	2,47	1,15	2,22	3,8	6,49	4,31
1990	5,18	2,29	4,63	6,44	11,05	7,31
1991	2,45	1,15	2,2	5,3	15,92	7,31
1992	2,45	3,44	2,64	4,62	11,43	5,93
1993	3,29	4,58	3,54	4,97	12,5	6,44
1994	1,39	5,77	2,24	6,73	16,64	9,18
1995	0,85	6,82	2,04	8,9	6,51	8,4
1996	1,46	5,55	2,31	7,66	16,0	9,46
1997	0,9	8,74	2,59	7,28	13,62	8,71
1998	1,57	9,52	3,39	11,07	12,47	11,7
1999	0,32	5,15	1,49	7,28	10,15	7,97
2000	4,5	12,7	6,6	7,9	9,8	8,4
2001	10,1	6,9	6,9	12,5	7,7	11,2

шего исследования явилась оценка динамики заболеваемости СД1 у детей и подростков различных регионов Республики Беларусь.

### Материалы и методы

Для изучения динамики заболеваемости СД1 у детей и подростков нами были выбраны 2 региона: Гомельская область, наиболее пострадавшая от аварии на ЧАЭС и загрязненная радионуклидами, и Минская область как относительно "чистый" регион. На данном этапе были использованы компьютерные базы данных по учету больных СД1, проанализированы итоговые статистические отчеты и архивные материалы по Минской и Гомельской областям и Республике Беларусь в целом с 1980 по 2001 г. По данным источникам уточняли пол и возраст больного, диагноз, когда и в каком возрасте впервые выявлен СД1.

За 1980—2001 гг. выявлено 845 случаев впервые в жизни установленного СД1 среди детей и подростков, проживающих в изучаемых регионах, в том числе по Гомельской области число больных составило 605 (280 лиц мужского и 325 — женского пола), по Минской области — 240 (130 и 110 соответственно). Данные об общей численности населения за 1980—2001 гг. в Гомельской и Минской областях были получены из официальных статистических сборников Министерства статистики Республики Беларусь.

Коэффициент заболеваемости (IR) рассчитывали на 100 000 населения по формуле

$IR = \text{число случаев заболевания, встречающихся в группе населения на протяжении исследуемого}$

года/сумма длительностей риска заболевания каждого лица в данной группе населения [1].

Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики с помощью компьютерных программ EXCEL 97 и STATISTICA 6.0. Для оценки динамики заболеваемости использовали регрессионный анализ. Аппроксимирующей функцией была выбрана линейная зависимость, описываемая уравнением  $y = ax + b$ . Достоверность различий показателей в сравниваемых группах определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены сведения о динамике уровня заболеваемости СД1 по Минской и Гомельской областям с 1980 по 2001 г. включительно.

Для проведения сравнительного анализа уровня заболеваемости СД1 нами был проведен расчет IR по периодам до катастрофы на ЧАЭС (1980—1986 гг. включительно) и с 1987 по 2001 г. включительно. В целом заболеваемость СД1 у детей и подростков составила за 1980—1986 гг. в Гомельской области  $3,22 \pm 0,33$ , а в Минской —  $2,34 \pm 0,43$  на 100 000 населения ( $p > 0,05$ ). Таким образом, достоверные различия в уровнях заболеваемости и ее динамике в сравниваемых регионах в доаварийном периоде отсутствовали (табл. 2). В 1986—2001 гг. отмечено достоверное возрастание IR в Гомельской области до  $7,7 \pm 0,58$ , в то время как уровень заболеваемости в Минской области достоверно не изменился и составил  $3,06 \pm 0,44$  на 100 000 населения.

На рис. 1, а представлена динамика заболеваемости СД1 в 1980—1986 гг. Из приведенных данных видно, что в Минской области скорость роста IR, описываемая уравнением  $a = 0,15 \pm 0,23$ , характеризовалась как относительно стабильная. Аналогичные результаты были получены и по данным Гомельской области.

На рис. 1, б представлены данные о динамике заболеваемости СД1 в 1986—2001 гг. Очевидно, что в послеаварийном периоде заболеваемость детей и подростков в Гомельской области стала достоверно выше, чем в Минской. Динамика заболеваемости СД1 имеет выраженную тенденцию к росту, и скорость роста заболеваемости в Гомельской области в 2 раза превышает таковую в Минской области.

Таким образом, предварительные данные проведенного исследования указывают на более высо-

Таблица 2

Динамика заболеваемости СД1 у детей и подростков Гомельской и Минской областей за 1980—2001 гг.

Годы	Минская область		Гомельская область	
	$M \pm m$	$a \pm t$	$M \pm m$	$a \pm t$
1980—1986	$2,34 \pm 0,43$	$0,15 \pm 0,23$	$3,22 \pm 0,33$	$0,09 \pm 0,18$
1987—2001	$3,06 \pm 0,44$	$0,21 \pm 0,09$	$7,70 \pm 0,58^{***}$	$0,42 \pm 0,08^{**}$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: \* — достоверность ( $p < 0,001$ ) различий показателей Минской и Гомельской областей, \*\* — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий показателей одной области в разные временные периоды.



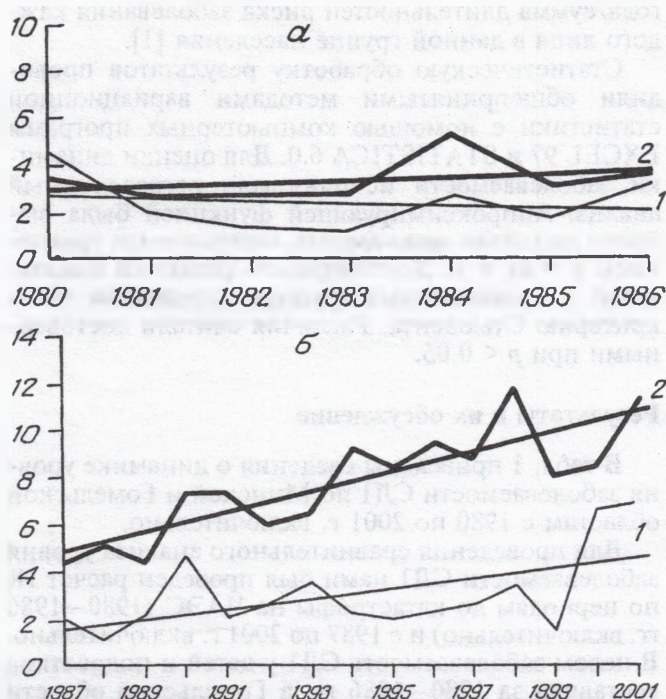


Рис. 1. Динамика заболеваемости СД1 у детей и подростков Гомельской и Минской областей за 1980—1986 гг. (а) и 1987—2001 гг. (б).

а — Гомельская область:  $a = 0,09 \pm 0,18$ ; Минская область:  $a = -0,15 \pm 0,23$  ( $p > 0,05$ ); б — Гомельская область:  $a = 0,42 \pm 0,08$ ; Минская область:  $a = 0,21 \pm 0,09$  ( $p > 0,05$ ). Здесь и на рис. 2: 1 — Минская область; 2 — Гомельская область. По осям абсцисс — годы исследования.

кую заболеваемость СД1 среди детей и подростков в Гомельской области по сравнению с Минской областью.

В 1980—1986 гг. достоверных различий в уровнях и динамике заболеваемости СД1 детей, проживающих в Гомельской и Минской областях, не за-

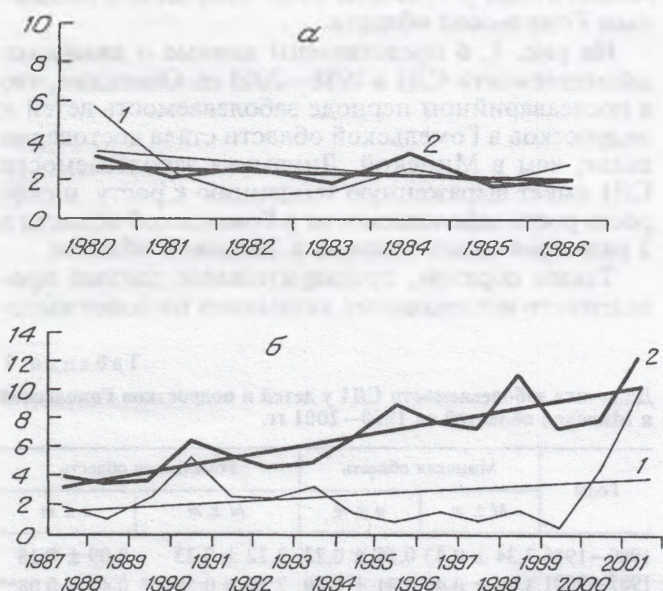


Рис. 2. Динамика заболеваемости СД1 у детей Гомельской и Минской областей за 1980—1986 гг. (а) и 1987—2001 гг. (б).

а — Гомельская область:  $a = -0,12 \pm 0,12$ ; Минская область:  $a = -0,29 \pm 0,29$  ( $p > 0,05$ ); б — Гомельская область:  $a = 0,5 \pm 0,09$ ; Минская область:  $a = 0,16 \pm 0,15$  ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Динамика заболеваемости СД1 у детей Гомельской и Минской областей за 1980—2001 гг.

Годы	Минская область		Гомельская область	
	$M \pm m$	$a \pm m$	$M \pm m$	$a \pm m$
1980—1986	$2,50 \pm 0,57$	$-0,29 \pm 0,29$	$2,40 \pm 0,24$	$-0,12 \pm 0,12$
1987—2001	$2,60 \pm 0,63$	$0,16 \pm 0,15$	$6,78 \pm 0,67^{***}$	$0,50 \pm 0,09^{***}$

фиксировано. В то же время период после аварии на ЧАЭС характеризовался значительным увеличением роста заболеваемости СД1 в Гомельской области (рис. 2). При этом ежегодный темп прироста заболеваемости детей СД1 был существенно выше в Гомельской области (17,9%), чем в Минской, что привело к статистически значимому превышению уровня заболеваемости детей Гомельской области по сравнению с таковым в Минской области в 1987—2001 гг. (табл. 3). За указанные промежуточные времени средний ИР детей в Гомельской области составил  $6,78 \pm 0,67$  на 100 000 детского населения, тогда как в Минской области —  $2,6 \pm 0,63$  ( $p < 0,001$ ). При этом максимальные уровни заболеваемости СД1 среди детей Гомельской области отмечены в 1998 и 2001 гг. — 11,07 и 12,5 соответственно.

При анализе полученных данных о возрасте детей на момент манифестации СД1 в каждой области отмечены определенные закономерности. Как в 1980—1986 гг. (до аварии на ЧАЭС), так и после СД1 чаще манифестировал у детей пре- и пубертатного возраста (начиная с 11 лет и старше) и составил около 60—70% от всех заболевших в текущем году. Однако следует отметить, что в Гомельской области в послеаварийный период участились случаи заболеваемости среди детей младшего возраста: 1—3 и 4—6 лет. С 1980 по 1986 г. в возрасте до 3 лет заболели 3 ребенка, что составило 2,7% от всех заболевших, в возрастной группе 4—6 лет — 10 (9%) человек. С 1987 по 2001 г. число заболевших в возрасте до 3 лет составило 24 (5,7%), 4—6 лет — 50 (11,8%); более того, в 2000 г. СД1 заболел ребенок в возрасте 6 мес. В Минской области подобных изменений возрастной структуры заболевших не отмечено.

Сравнительный анализ заболеваемости у подростков также продемонстрировал, что в 1980—1986 гг. достоверно чаще болели подростки в Гомельской области (табл. 4).

С 1987 по 2001 г. по результатам наших исследований отмечено достоверное увеличение показателя заболеваемости СД1 у подростков в обоих регионах. При этом максимальный уровень заболеваемости СД1 в Минской области зафиксирован в

Таблица 4

Динамика заболеваемости СД1 у подростков Гомельской и Минской областей за 1980—2001 гг.

Годы	Минская область		Гомельская область	
	$M \pm m$	$a \pm m$	$M \pm m$	$a \pm m$
1980—1986	$1,70 \pm 0,56$	$-0,07 \pm 0,3$	$6,47 \pm 1,17^*$	$0,96 \pm 0,47$
1987—2001	$5,22 \pm 0,86$	$0,61 \pm 0,12^{**}$	$10,90 \pm 0,9^{***}$	$0,17 \pm 0,22^*$



2000 г. (12,7), в Гомельской — в 1994 г. (16,64). Следует отметить, что в Минской области в 1987—2001 гг. произошло достоверное ускорение роста заболеваемости среди подростков по сравнению с 1980—1986 гг. В Гомельской области изменения скорости роста заболеваемости в течение изучаемых периодов времени статистически незначимы, в то же время в 1987—2001 гг. скорость роста заболеваемости подростков в Минской области достоверно превысила данные, полученные по Гомельской области (рис. 3).

По многочисленным данным литературы было замечено, что в странах с высокой частотой заболеваемости СД1 (Сардиния, Великобритания, Норвегия, Швеция, Финляндия) преобладает заболеваемость среди мальчиков [9, 15, 18]. При этом в странах со средней частотой заболеваемости (Дания, Франция, Голландия) одинаково часто болеют мальчики и девочки, в прибалтийских и славянских странах отмечено слабое преобладание заболеваемости среди девочек [9, 12, 15, 16, 18, 19]. Таким образом, отмечена связь мужского пола и высокой частоты возникновения СД1: в популяциях с заболеваемостью СД1 более 23 на 100 000 преобладают мальчики, тогда как при заболеваемости ниже 4,5 на 100 000 среди заболевших преобладают девочки. Причины этого явления обсуждаются, но до настоящего времени единой трактовки не предложено.

Полученные в нашем исследовании результаты анализа связи частоты манифестации СД1 с полом в Минской и Гомельской областях продемонстрировали, что общее соотношение между мальчиками и девочками в группе заболевших СД1 в Минской и Гомельской областях в период до аварии на ЧАЭС характеризуется преобладанием мальчиков и составляет 1,25 в Минской и 1,2 в Гомельской области. На фоне очевидного роста заболеваемости СД1 в Гомельской области в половой структуре заболевших стали преобладать лица женского пола (м:ж — 0,9). В Минской области соотношение между мальчиками и девочками в общей группе заболевших за 1986—2001 гг. составило 1,01. Таким образом, анализ структуры заболеваемости в зависимости от пола позволяет отметить изменение соотношения мальчиков и девочек в Гомельской области после 1986 г. в сторону увеличения удельного веса девочек среди заболевших.

Таким образом, среди детей и подростков Гомельской области, контаминированной радионуклидами после аварии на ЧАЭС, выявлен достоверный рост заболеваемости в 1987—2001 гг. по сравнению с 1980—1986 гг., чего не отмечено в Минской области. При этом уровень заболеваемости детей и подростков в Гомельской области статистически достоверно выше, чем в Минской, в 1987—2001 гг. при отсутствии достоверных различий в доаварийном периоде. Отмечен достоверный рост заболеваемости СД1 среди детей Гомельской области в 1987—2001 гг. по сравнению с 1980—1986 гг. Уровень заболеваемости детей Гомельской области в 1987—2001 гг. достоверно превышает аналогичный показатель в Минской области при отсутствии достоверных различий за 1980—1986 гг. В то же время в Гомельской области за 1987—2001 гг. по сравнению с 1980—1986 гг. произошло существен-

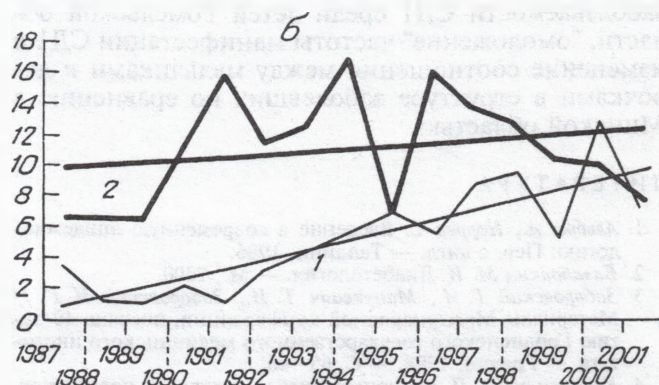
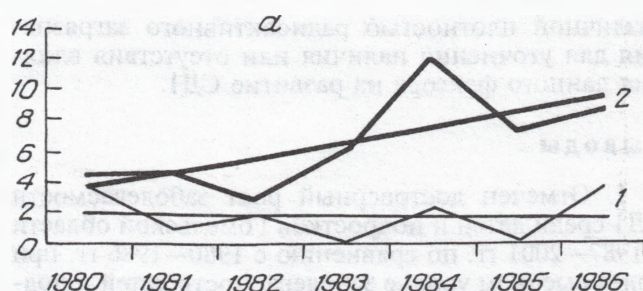


Рис. 3. Динамика заболеваемости СД1 у подростков Гомельской и Минской областей за 1980—1986 гг. (а) и 1987—2001 гг. (б).

а — Гомельская область:  $a = 0,96 \pm 0,47$ ; Минская область:  $a = -0,07 \pm 0,3$  ( $p > 0,05$ ); б — Гомельская область:  $a = 0,17 \pm 0,22$ ; Минская область:  $a = 0,61 \pm 0,12$  ( $p < 0,001$ ).

ное "омоложение" частоты манифестации СД и изменение соотношения между мальчиками и девочками с незначительным преобладанием в структуре заболевших девочек. Достоверные различия в уровнях заболеваемости СД1 у подростков в Минской и Гомельской областях, имевшиеся в доаварийном периоде, сохранились и после аварии на ЧАЭС. При этом в 1987—2001 гг. по сравнению с 1980—1986 гг. отмечен достоверный рост заболеваемости СД1 среди подростков в обеих областях.

Приведенные факты позволяют предположить, что динамика суммарных показателей, характеризующих особенности заболеваемости СД1 по группе детей и подростков, в первую очередь обусловлена патологией детского возраста. В то же время опубликованные факты об активизации тиреоидного аутоиммунитета и возрастании частоты встречаемости диабетассоциированных аутоантител в здоровой популяции детей и подростков, проживающих на контаминированных территориях, не позволяют исключить влияние радионуклидов на активизацию аутоиммунных реакций и развитие СД1 как классического аутоиммунного заболевания.

Таким образом, значительное ускорение роста заболеваемости СД1 среди детей и подростков Гомельской области, наиболее пострадавшей после аварии на ЧАЭС и являющейся наиболее контаминированной территорией Республики Беларусь, омоложение частоты манифестации и изменение половых соотношений заболевших свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего исследования динамики заболеваемости в районах с



различной плотностью радиоактивного загрязнения для уточнения наличия или отсутствия влияния данного фактора на развитие СД1.

## Выводы

1. Отмечен достоверный рост заболеваемости СД1 среди детей и подростков Гомельской области в 1987—2001 гг. по сравнению с 1980—1986 гг. при более высоком уровне заболеваемости детей и подростков в этом регионе.

2. В 1987—2001 гг. отмечены достоверный рост заболеваемости СД1 среди детей Гомельской области, "омоложение" частоты манифестации СД1 и изменение соотношения между мальчиками и девочками в структуре заболевших по сравнению с Минской областью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбом А., Норрел С. Введение в современную эпидемиологию: Пер. с англ. — Таллинн, 1996.
2. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
3. Заборовский Г. И., Мацкевич Т. И., Заборовский И. Г. // Материалы Международной конференции, посвящ. 40-летию Гродненского государственного медицинского института. — Гродно, 1998. — С. 65—66.
4. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 1996.
5. Ляликов С. А. // Актуальные вопросы эндокринологии: Сборник статей. — Минск, 1999. — С. 110.

6. Bandurska E., Zasadovska W. // Abstracts of the 37-th Annual Meeting of the EASD. — Glasgow, 2001. — P. 369.
7. DECODE Study Group on Behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 371—375.
8. Diabetes Atlas 2000. International Diabetes Federation. — 2000.
9. Diabetes Epidemiology Research International Group // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 8. — P. 1113—1119.
10. Elisei R., Agate L., Molinaro E. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25. — Suppl. 7. — P. 81.
11. Familial Risks of Type I Diabetes in European Children // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 10. — P. 1151—1156.
12. Gale E. A. M., Gillespie K. M. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 1. — P. 3—15.
13. Gerstein H. C. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 13—19.
14. Hereditary Effects of Radiation. Scientific Annex of UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly. — March, 2001. — P. 33—38.
15. Myers M., Mackay I., Zimmet P. // Diabet. Voice. — 2002. — Vol. 47, N 1. — P. 35—37.
16. Rosenbauer J., Icks A., Giani G. // Abstracts of the 37-th Annual Meeting of the EASD. — Glasgow, 2001. — P. 373.
17. Schoenle E. J., Lang-Muritano M., Gschwend S. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 4. — P. 286—289.
18. Toyota T., Saito I., Oikawa S. et al. // Japan—US Diabetes Epidemiology Training Courses. — Tokyo, 1992. — P. 46—49.
19. Tuomilehto J., Karvonen M., Pitkaniemi J. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 6. — P. 655—660.
20. Willis J. A., Scott R. S., Darlow B. A. et al. // Abstracts of the 37-th Annual Meeting of the EASD. — Glasgow, 2001. — P. 372.

Поступила 15.10.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.453:577.175.532]-008.61]-07-08

П. С. Ветшев, В. И. Подзолков, Л. И. Ипполитов, А. В. Родионов, Г. В. Полунин, В. А. Сотникова

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН Ю. Л. Шевченко),  
Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова (дир. — член-корр. РАМН В. И. Маколкин)  
ММА им. И. М. Сеченова

Обследовали 62 больных с первичным гиперальдостеронизмом (средний возраст  $45,1 \pm 9,3$  года): 37 больных с альдостеронпродуцирующей аденомой (АПА), 25 — с идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА). Больным исследовали суточную экскрецию с мочой гормонов надпочечников (альдостерон, кортизол, адреналин, норадреналин) и уровень гормонов в периферической крови (альдостерон, ренин). Топическую диагностику осуществляли методами УЗИ, КТ, МРТ, ангиографии, в том числе с селективным забором крови из надпочечниковых вен. Части больных проводили суточное мониторирование АД. Комбинированная антигипертензивная терапия включала в себя спиронолактон, антагонисты кальция, а у больных ИГА — ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых (АТ<sub>1</sub>) рецепторов. Оперировано 48 (77,4%) больных, из них по поводу АПА — 37 (59,7%), ИГА — 11 (17,7%). Во всех случаях результат патогистологического исследования соответствовал предоперационному диагнозу. У всех больных (предоперационная подготовка при АПА и постоянная консервативная терапия при ИГА) целевое АД достигнуто назначением комбинированной антигипертензивной терапии на основе спиронолактона 100—250 мг/сут и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Доказана эффективность ингибитора АПФ лизиноприла 10—20 мг/сут и блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана 50—100 мг/сут в комбинированной терапии ИГА.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, диагностика, лечение.

Sixty-two patients (mean age  $45.1 \pm 9.3$  years) with primary hyperaldosteronism (PHA), including 37 patients with aldosterone-producing adenoma (APA) and 25 patients with idiopathic hyperaldosteronism (IHA), were examined. The patients' daily urinary excretion of adrenal hormones (aldosterone, cortisol, epinephrine, norepinephrine) and the peripheral blood levels of hormones (aldosterone, renin) were determined. Topical diagnosis was made by ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, angiography, including that with selective blood sampling from the supraadrenal veins. Some patients underwent daily blood pressure (BP) monitoring. The combined antihypertensive therapy included spiro lactone, calcium antagonists, that for patients with IHA involved angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin I (AT<sub>1</sub>) receptor blockers. Surgery was made in 47 (77.4%) patients, including 37 (59.7%) and 11 (17.7%) patients for APA and IHA, respectively. In all the cases, the result of a pathohistological study corresponded to the preoperative diagnosis. In all the patients (those with APA received preoperative preparation and those with IHA had constant conservative therapy), target blood pressure was achieved by a combined antihypertensive therapy using spiro lactone, 100–250 mg/day and dihydropyridine calcium antagonists. There was evidence for the efficacy of the ACE inhibitor lisinopril, 10–20 mg/day, and AT<sub>1</sub> receptor blocker losartan, 50–100 mg/day, used in combined therapy for IHA.

Key words: primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, diagnosis, treatment.



Достижения научно-технического прогресса привели к созданию новых высокотехнологичных методов диагностики. Это позволило увеличить частоту выявления многих заболеваний, ранее считавшихся редкими. К таким заболеваниям относятся артериальная гипертензия (АГ) надпочечникового генеза, в том числе первичный гиперальдостеронизм (ПГА). Актуальность проблемы определяется увеличением частоты случайно выявленных образований надпочечников у больных с АГ благодаря широкому внедрению методов топической диагностики высокого разрешения, а также значительной распространенностью атипичных форм заболевания [1, 2, 4, 12].

Прогноз лечения ПГА напрямую зависит от своевременной диагностики заболевания, так как применение адекватных методов лечения в возможно ранние сроки с момента установления причины повышения АД позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений и существенно повысить качество жизни пациентов [1, 6].

ПГА (МКБ-10: первичный гиперальдостеронизм E26.0) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корковым веществом надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает развитие низкорениновой гипокалиемической АГ.

По результатам последних эпидемиологических исследований, в структуре заболеваний, сопровождающихся повышением АД, вторичные АГ составляют 25—35%, из них 15—25% приходится на АГ надпочечникового генеза. На долю ПГА как одной из причин развития симптоматических АГ приходится от 1—3 до 9—15%, в связи с чем некоторые авторы сообщают о развивающейся "эпидемии" ПГА [5, 9, 10, 12].

В 1955 г. Джером Конн (J. Conn) впервые опубликовал сообщение об успешном излечении АГ у больного после удаления опухоли надпочечника [8]. По данным И. К. Шхвацабая, с 1955 по 1984 г. в мире было описано порядка 400—500 случаев этого заболевания, и в дальнейшем частота диагностики ПГА неуклонно возрастала [7].

На сегодняшний день единой общепринятой классификации ПГА не существует. Наиболее широкое распространение получила классификация ПГА по нозологическому принципу, согласно которой выделяют следующие формы: 1) альдостеронпродуцирующую аденому (АПА) — синдром Конна; 2) идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) (двустороннюю гиперплазию клубочковой зоны); 3) первичную гиперплазию надпочечников; 4) глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГ); 5) аденокортикальный рак с гиперсекрецией альдостерона; 6) альдостеронэктопированный синдром при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей: в щитовидной железе, яичнике, кишечнике.

Важное клиническое значение имеют первые 2 формы заболевания, которые встречаются чаще всего (до 95%). Частота АПА составляет, по разным данным, 40—80%, ИГА — 20—60%. Односторонняя гиперплазия надпочечника, ГПГ и альдостерон-

продуцирующая карцинома наблюдаются менее чем в 5% случаев. Альдостеронэктопированный синдром относится к казуистическим наблюдениям [3, 5, 6, 10, 11].

Существует также классификация ПГА по патофизиологическому принципу. Выделяют ангиотензин II-нечувствительные (ангиотензин II-нереактивные) формы: большинство АПА (свыше 80%), альдостеронпродуцирующая карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия и ГПГ, а также ангиотензин II-чувствительные (ангиотензин II-реактивные) формы: ИГА и редкие случаи АПА [3, 5, 16].

При АПА (ангиотензин II-нечувствительные формы) секреция альдостерона опухолевыми клетками, как правило, автономна; она не зависит от влияния ренин-ангиотензиновой системы, но чувствительна к изменению уровня АКТГ. Наоборот, при ИГА обычно повышена чувствительность надпочечников к ангиотензину II даже при очень низкой активности ренина плазмы.

Клинические проявления ПГА можно условно разделить на 2 группы: симптомы, обусловленные повышением АД, и симптомы, вызванные гипокалиемией. К 1-й группе относят головные боли, головокружения, шум в ушах, кардиалгии и др., ко 2-й — мышечную слабость, парестезии, судороги в конечностях, полиурию, полидипсию, никтурию (эти симптомы входят в структуру нейромышечного и почечного синдромов). Классические лабораторные признаки ПГА составляют известную триаду: гипокалиемия, повышение концентрации альдостерона в плазме (КАП), снижение активности ренина плазмы (АРП).

Анализ данных литературы и собственные наблюдения позволяют выделить ряд проблем диагностики и лечения больных с ПГА: во-первых, сложность выявления ПГА из-за частого отсутствия типичной симптоматики; во-вторых, проблема надежной дифференциальной диагностики различных форм ПГА; в-третьих, отсутствие общепринятых конкретных рекомендаций по консервативному лечению различных форм ПГА [5, 14].

В качестве иллюстрации первой проблемы можно отметить, что отказ от широкого использования тиазидных диуретиков в лечении АГ вследствие появления новых классов антигипертензивных препаратов привел к значительному снижению частоты и выраженности гипокалиемии среди больных с АГ и соответственно к снижению частоты выявления ПГА [6].

Наличие среди АПА ангиотензин II-чувствительных и ангиотензин II-нечувствительных аденом, ретроперитонеальное расположение надпочечников и малые размеры АПА являются причинами, из-за которых с помощью традиционных лабораторных (гормональные тесты, функциональные пробы) и инструментальных (УЗИ, КТ, МРТ) методов исследования не всегда можно уверенно верифицировать формы ПГА. Зачастую это приводит к ошибочной тактике лечения, включая неоправданное удаление одного из надпочечников при ИГА или отказ от операции у больных с АПА.

Таким образом, некоторые вопросы дифференциальной диагностики различных форм ПГА, ме-



дикаментозного лечения АГ (постоянная консервативная терапия у больных с ИГА и предоперационная подготовка у больных с АПА), определение аргументированных показаний и надежных критериев прогноза эффективности хирургического лечения все еще далеки от окончательного решения. Дальнейшая разработка этой проблемы, накопление и анализ клинического материала, несомненно, позволят улучшить результаты диагностики и лечения этой категории больных.

Целью работы явились выбор оптимального комплекса клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования в диагностике ПГА и определение тактики дифференцированной терапии этих больных.

## Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 62 больных с ПГА, проходивших обследование и лечение в клинике с 1995 по 2001 г. Среди них было 5 (8%) мужчин и 57 (92%) женщин в возрасте от 20 до 62 лет (средний возраст  $45,1 \pm 9,3$  года). АПА диагностирована у 37 (59,7%) больных, ИГА — у 25 (40,3%).

Всем больным, помимо общеклинического обследования, определяли концентрацию калия в крови, экскрецию гормонов и их метаболитов с суточной мочой методом тонкослойной хроматографии (альдостерон, свободный кортизол, адреналин, норадреналин, ванилилминдальная кислота), а также уровень гормонов в периферической крови радиоиммунным методом (АКТГ, кортизол, альдостерон, ренин).

За 10–14 дней до госпитализации больные прекращали прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторов и препаратов калия. На время проведения лабораторных тестов для снижения АД до безопасного уровня назначали  $\alpha$ -адреноблокатор центрального действия клофелин или короткодействующий антагонист кальция нифедипин.

Кровь для определения КАП и АРП брали в утренние часы в положении лежа. Помимо абсолютных значений КАП (в нг/дл) и АРП (в нг/мл/ч) в периферической крови, определяли соотношение КАП/АРП. При этом диагностически значимым для выявления синдрома ПГА считали соотношение  $> 50$  [5, 17].

У 2 больных, у которых соотношение КАП/АРП находилось в интервале 25–50, провели тест с каптоприлом, который демонстрирует автономность секреции альдостерона при ПГА: больным назначали 25 мг каптоприла и через 2 ч повторно определяли КАП и АРП. Тест считали положительным, если после приема каптоприла не отмечалось снижения КАП.

У 19 (30,6%) больных с целью дифференциальной диагностики АПА и ИГА проводили маршевую пробу. Для этого КАП и АРП определяли дважды: после ночного сна в положении лежа и затем после 4-часовой ходьбы. Пробу считали положительной, если КАП в ортостазе снижалась, не изменялась или повышалась не более чем на 30% от исходного уровня, а АРП не повышалась. Положительная

маршевая проба свидетельствовала об автономности продукции альдостерона.

У 20 больных (10 — с АПА и 10 — с ИГА) для изучения особенностей циркадианных ритмов АД проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием портативных регистраторов АВРМ-04 ("Meditech", Венгрия), осуществляющих регистрацию АД и ЧСС в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Для анализа использовали средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, вариабельность (стандартное отклонение), индекс времени (процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень АД в общем количестве регистраций) и степень ночного снижения САД и ДАД.

Всем больным было выполнено полипозиционное УЗИ с цветным доплеровским картированием. КТ проводили 47 больным, МРТ — 22.

Селективная флебография с взятием крови из нижней полой и надпочечниковых вен для исследования уровня гормонов надпочечников и определения их функциональной активности была выполнена 16 (25,8%) больным: 4 — с АПА и 12 — с ИГА.

Показанием к проведению селективной флебографии с "позажным" забором крови явилось отсутствие изменений области надпочечников по результатам УЗИ, КТ, МРТ при установленном диагнозе ПГА, несоответствие данных маршевой пробы результатам топической диагностики. Кроме того, селективный забор крови из надпочечниковых вен проводили для оценки стороны функционально доминирующего надпочечника при ИГА, протекающем с тяжелой АГ, резистентной к многокомпонентной лекарственной терапии.

Как известно, нормы концентраций гормонов в крови, оттекающей непосредственно от надпочечников, не определены; следует полагать, что они превышают концентрацию гормонов в периферической крови. Таким образом, по более высокой концентрации кортизола можно с большей вероятностью судить о том, что кровь получена непосредственно из надпочечниковой вены [15, 16]. Кроме того, исследование уровня кортизола позволяет избежать ошибки, связанной с эффектом разведения крови, полученной при селективном заборе. Использование относительных коэффициентов, полученных путем расчета соотношения альдостерон/кортизол (А/К) в правой и левой надпочечниковых венах, дает возможность более объективно оценить функциональную активность надпочечников. Рассчитывали соотношение  $(A/K_{\text{пораженный}})/(A/K_{\text{контралатеральный}})$ . Диагностически значимым для АПА считали соотношение  $> 4:1$  [15, 16]. При ИГА надпочечник считали функционально доминирующим, если соотношение  $(A/K_{\text{пораженный}})/(A/K_{\text{контралатеральный}})$  было  $> 2:1$ .

В рамках предоперационной подготовки всем больным проводили комбинированную антигипертензивную терапию, коррекцию водно-электролитных нарушений. В качестве базисного гипотензивного препарата использовали антагонист альдостерона спиронолактон. В комбинированной терапии большинству больных назначали антагонисты



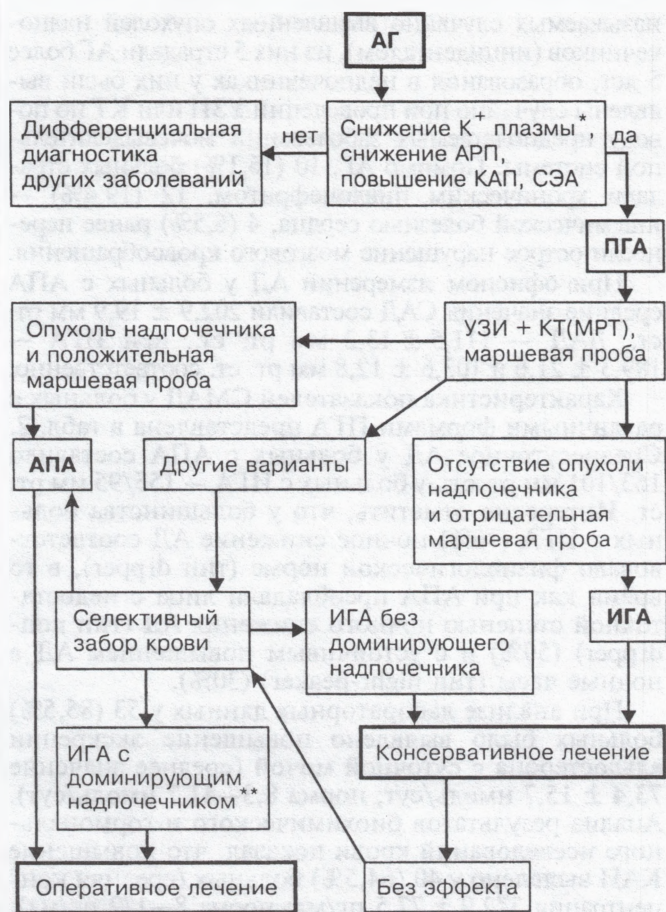


Рис. 1. Схема лечебно-диагностического алгоритма при основных формах ПГА.

\* — двух-, трехкратное исследование; \*\* — при отсутствии эффекта консервативной терапии.

кальция дигидропиридинового ряда: нифедипин, фелодипин или амлодипин. При возникновении рефлекторной тахикардии на фоне приема антагонистов кальция к терапии добавляли небольшие дозы  $\beta$ -адреноблокаторов (метопролол, атенолол).

Учитывая то, что, несмотря на низкую АРП, при ИГА сохранена чувствительность к ангиотензину II, в комбинированном лечении этих больных применяли ингибиторы АПФ (лизиноприл) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан). Указанные препараты назначали перекрестным методом, сроком на 4 нед каждый. Эффективность гипотензивной терапии оценивали с помощью СМАД. Лечение проводили под контролем концентрации калия в крови.

Оперативное лечение считали показанным всем больным с АПА и больным с ИГА, резистентным к комбинированной гипотензивной терапии высокими дозами препаратов при наличии явного функционального доминирования одного из надпочечников. Оперативное вмешательство считали непоказанным больным с длительным анамнезом АГ, признаками двустороннего поражения надпочечников при отсутствии функционального доминирования одного из них, наличием сопутствующих

заболеваний, которые сами могут вызвать развитие симптоматических АГ.

Применяемый в клинике алгоритм диагностики и лечения ПГА представлен на рис. 1.

Результаты хирургического лечения изучены в сроки от 1 года до 5 лет после операции. Гипотензивный эффект адреналэктомии оценивали на основании единых международных критериев, выработанных экспертами ВОЗ и Международного общества по проблемам АГ (МОАГ) (JNC-6), согласно которым АГ определяют как повышение САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. без антигипертензивной терапии. Хорошими признавали результаты хирургического лечения, если АД после операции не превышало 140/90 мм рт. ст., удовлетворительными — если АД составляло 140–159/90–99 мм рт. ст., что соответствует I степени АГ по классификации ВОЗ/МОАГ, неудовлетворительными — при АД  $\geq 160/100$  мм рт. ст. без антигипертензивной терапии.

Все больные через 1 год после операции проходили в клинике обследование, включавшее в себя определение уровня гормонов надпочечников в суточной моче и периферической крови, а также УЗИ. При необходимости выполняли КТ или МРТ.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы "Primer of Biostatistics-4.03" с расчетом средней арифметической ( $M_{cp}$ ), среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) и стандартной ошибки средней ( $m$ ). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Для каждого диагностического метода рассчитывали чувствительность. Сравнение между группами больных проводили с помощью критерия Манна–Уитни. При оценке эффективности лечения использовали парный критерий Стьюдента.

## Результаты

При анализе предъявляемых жалоб обращал на себя внимание тот факт, что типичная клиническая картина ПГА, включающая в себя, помимо АГ, нейромышечный и почечный синдромы, отмечалась лишь у 21% больных, тогда как атипичная клиническая картина — у остальных 79% (табл. 1).

Таблица 1  
Частота клинических и лабораторных признаков при ПГА

Признаки	Число больных	
	абс.	%
Артериальная гипертензия	60	96,7
Клинические:		
головная боль, головокружения	58	93,5
кардиалгии, перебои в работе сердца	26	42
парестезии, судороги, приступы мышечной слабости	10	16,1
полиурия и полидипсия	3	5
Лабораторные:		
снижение АРП	58	93,5
повышение экскреции альдостерона с суточной мочой	53	85,5
повышение КАП	40	64,5
гипокалиемия	13	21



Таблица 2  
Результаты СМАД у больных с различными формами ПГА ( $M \pm m$ )

Показатель	Форма ПГА	
	АПА ( $n = 10$ )	ИГА ( $n = 10$ )
САД среднесуточное, мм рт. ст.	163,0 $\pm$ 8,4	154,8 $\pm$ 8,7
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	100,9 $\pm$ 8,0	95,3 $\pm$ 6,1
ЧСС среднесуточная в минуту	75,8 $\pm$ 3,1	71,5 $\pm$ 3,4
САД среднедневное, мм рт. ст.	163,7 $\pm$ 10,2	162,5 $\pm$ 9,2
ДАД среднедневное, мм рт. ст.	102,2 $\pm$ 8,9	99,3 $\pm$ 6,4
Вариабельность САД дневного, мм рт. ст.	13,8 $\pm$ 1,8	16,7 $\pm$ 1,4
Вариабельность ДАД дневного, мм рт. ст.	10,6 $\pm$ 0,8	11,9 $\pm$ 0,8
ИБ САД дневного, %	80,2 $\pm$ 14,3	68,3 $\pm$ 15,2
ИБ ДАД дневного, %	73,6 $\pm$ 15,0	66,1 $\pm$ 17,7
САД средненочное, мм рт. ст.	157,1 $\pm$ 6,4	142,9 $\pm$ 7,0
ДАД средненочное, мм рт. ст.	94,6 $\pm$ 5,5	89,0 $\pm$ 6,2
Вариабельность САД ночного, мм рт. ст.	10,4 $\pm$ 1,7	13,3 $\pm$ 1,2
Вариабельность ДАД ночного, мм рт. ст.	8,6 $\pm$ 0,8	8,4 $\pm$ 1,0
ИБ САД ночного, %	90,2 $\pm$ 15,8	67,7 $\pm$ 17,7
ИБ ДАД ночного, %	93,2 $\pm$ 10,2	63,8 $\pm$ 23,2
СНС САД, %	4,1 $\pm$ 1,2	12,7 $\pm$ 1,2
СНС ДАД, %	7,3 $\pm$ 2,5	17,2 $\pm$ 2,4
Распределение по типу ночного снижения, %:		
достаточная СНС (dipper)	20	70
недостаточная СНС (non-dipper)	50	20
избыточная СНС (over-dipper)	—	—
повышение АД ночью (night-peaker)	30	10

Примечание. Здесь и в табл. 4: ИВ — индекс времени, СНС — степень ночного снижения.

Изучение анамнеза заболевания показало, что у 42 (67,7%) больных повышение АД носило постоянный характер, у 18 (29%) пациентов отмечена АГ кризового течения, у 2 (3,3%) — АД не превышало 140/90 мм рт. ст.

Лишь у 10% больных диагноз ПГА был поставлен в течение 1-го года с момента появления первых симптомов заболевания. У 17% больных до установления диагноза прошло 1—3 года, у 38% — 3—5 лет, у 35% — более 5 лет.

Обращает на себя внимание тот факт, что 7 (11,3%) больных поступили в клинику по поводу так

называемых случайно выявленных опухолей надпочечников (инциденталом), из них 5 страдали АГ более 5 лет, образования в надпочечниках у них были выявлены случайно при проведении УЗИ или КТ по поводу предполагаемых заболеваний мочевыделительной системы. Помимо АГ, 10 (16,1%) больных страдали хроническим пиелонефритом, 12 (19,4%) — ишемической болезнью сердца, 4 (6,5%) ранее перенесли острое нарушение мозгового кровообращения.

При офисном измерении АД у больных с АПА средние значения САД составили  $202,9 \pm 19,9$  мм рт. ст., ДАД —  $111,5 \pm 13,2$  мм рт. ст., при ИГА —  $189,3 \pm 21,6$  и  $103,6 \pm 12,8$  мм рт. ст. соответственно.

Характеристика показателей СМАД у больных с различными формами ПГА представлена в табл. 2. Среднесуточное АД у больных с АПА составило 163/101 мм рт. ст., у больных с ИГА — 155/95 мм рт. ст. Интересно отметить, что у большинства больных с ИГА (70%) ночное снижение АД соответствовало физиологической норме (тип dipper), в то время как при АПА преобладали лица с недостаточной степенью ночного снижения АД (тип non-dipper) (50%) и с устойчивым повышением АД в ночные часы (тип night-peaker) (30%).

При анализе лабораторных данных у 53 (85,5%) больных было выявлено повышение экскреции альдостерона с суточной мочой (среднее значение  $73,4 \pm 15,7$  нмоль/сут; норма 8,3—41,7 нмоль/сут). Анализ результатов биохимического и гормонального исследований крови показал, что повышение КАП выявлено у 40 (64,5%) больных (средняя концентрация  $372,9 \pm 77,5$  пг/мл; норма 8—172 пг/мл), снижение концентрации калия — у 13 (21%) (средняя концентрация  $3,0 \pm 0,12$  мэкв/л; норма 3,5—5,0 мэкв/л), снижение АРП — у 58 (93,5%) (средняя АРП  $0,09 \pm 0,06$  нг/мл/ч; норма 0,2—2,8 нг/мл/ч). Лишь у 2 (3,2%) больных соотношение КАП/АРП находилось в интервале 25—50, в остальных случаях превышало 50. Помимо этого, у 6 (9,7%) больных отмечено повышение экскреции свободного кортизола с мочой (среднее значение  $759,2 \pm 102,7$  нмоль/сут; норма 120—400 нмоль/сут).

Маршевая проба была проведена 10 больным с АПА и 9 — с ИГА. Среди больных с АПА снижение КАП в ортостазе было отмечено лишь у 6 больных, у остальных 4 больных КАП через 4 ч была выше исходного уровня. Таким образом, чувствительность маршевой пробы в диагностике АПА составила 60%. У всех больных с ИГА маршевая проба была отрицательной.

Таблица 3

Результаты различных методов топической диагностики и их чувствительность

Метод	АПА		ИГА	
	характеристика образования	чувствительность, %	характеристика образования	чувствительность, %
УЗИ	Гипоэхогенное образование с ровными контурами (рис. 2)	95	Нечеткость контуров надпочечника, резкая неоднородность его структуры	76
КТ	Образование округлой формы, однородной структуры, деформирующее надпочечник, плотностью 15—25 ед. Н (рис. 3)	97	Увеличенный надпочечник с фестончатым контуром с небольшими (диаметром до 6—7 мм) узелками	78
МРТ	Изоинтенсивное образование с четкими контурами, однородной структуры	100	Увеличенный надпочечник с фестончатым контуром с небольшими (диаметром до 6—7 мм) узелками (рис. 4)	81



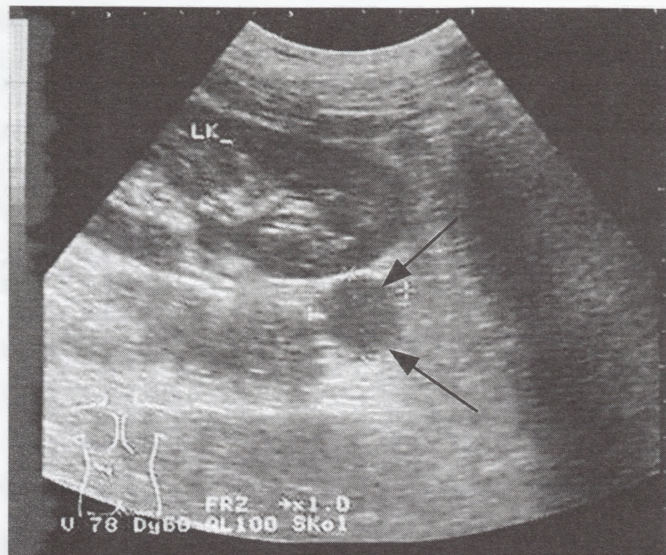


Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма. Аденома левого надпочечника размером 15 × 18 мм (указана стрелками).

Экскреция адреналина, норадреналина и ванилминдальной кислоты с мочой у всех больных не превышала верхней границы нормы.

Сравнительный анализ результатов различных методов топической диагностики и их чувствительности представлен в табл. 3. Полученные данные вполне согласуются с мнением других исследователей [3, 6, 11] о том, что для топической диагностики поражений надпочечников чаще всего достаточно УЗИ и КТ (чувствительность методов составляет при АПА 95 и 97%, при ИГА — 76 и 78% соответственно). Проведение МРТ показано в тех случаях, когда данные УЗИ и КТ не дают однозначных результатов, а также при больших размерах опухолей с целью дооперационного определения топографоанатомических взаимоотношений между опухолью надпочечника и соседними структурами, прогнозирования объема и травматичности предстоящей операции [2, 3, 11].

При селективной флебографии с "поэтажным" забором крови у больных с АПА соотношение (А/К<sub>по-</sub>

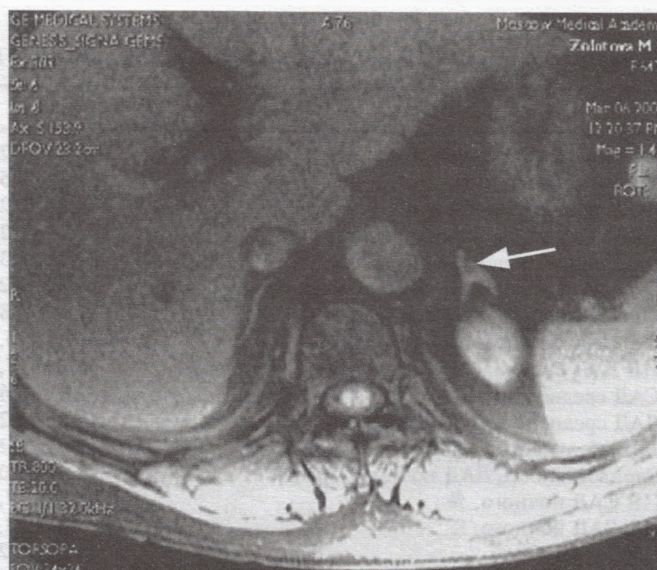


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма. Аксиальная плоскость. Гиперплазия левого надпочечника (надпочечник указана стрелкой).

раженный)/(А/К<sub>контралатеральный</sub>) составило  $6,0 \pm 1,3$ , при ИГА с функционально доминирующим надпочечником —  $2,6 \pm 0,9$ , а при ИГА без признаков доминирования какого-либо из надпочечников —  $1,3 \pm 0,4$ .

В рамках предоперационной подготовки всем больным с АПА назначали антагонист альдостерона спиронолактон в дозе 100—250 мг/сут. Однако на фоне монотерапии спиронолактоном снижение АД до целевых значений (140/90 мм рт. ст.) удалось достичь лишь у 7 (18,9%) из 37 больных. В остальных случаях к терапии добавляли антагонисты кальция дигидропиридинового ряда: нифедипин ретард 40—60 мг/сут у 22 (59,5%) больных, амлодипин 5—10 мг/сут у 3 (8,1%), фелодипин 5—10 мг/сут у 5 (13,5%). Для уменьшения тахикардии, существовавшей исходно или возникшей на фоне приема антагонистов кальция, 16 (43,2%) больным назначали β-адреноблокаторы метопролол 50—150 мг/сут или атенолол 25—100 мг/сут. При таком подходе к терапии у 35 (94,6%) больных удалось достичь целевых значений АД, у 2 (5,4%) потребовалось дополнительное назначение клофелина 0,15—0,225 мг/сут.

Консервативная терапия больных с ИГА также основывалась на назначении спиронолактона. У тех больных, которым планировали оперативное лечение, доза препарата составляла 100—250 мг/сут, при постоянной консервативной терапии поддерживающая доза не превышала 100 мг/сут. Антагонисты кальция назначали 22 (88%) больным: нифедипин ретард — 15 (40,5%), амлодипин — 3 (12%), фелодипин — 2 (8%), верапамил — 2 (8%). β-Адреноблокаторы получали 10 (40%) больных; 1 (4%) больному в комбинированном лечении был назначен моксонидин 0,2 мг/сут.

Десяти больным ИГА, которым оперативное лечение считали непоказанным, перекрестным методом назначали ингибитор АПФ лизиноприл и блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан. По данным СМАД до назначения лизиноприла или

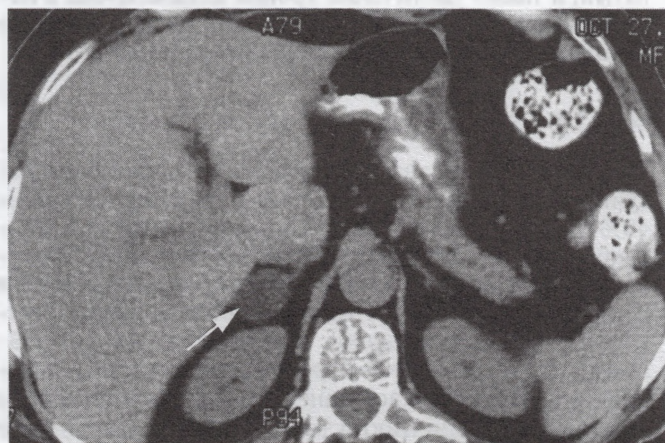


Рис. 3. Спиральная компьютерная томограмма. Аксиальная плоскость. Аденома правого надпочечника размером 18 × 23 мм (указана стрелкой).



Динамика показателей СМАД на фоне терапии лизиноприлом и лозартаном у больных ИГА ( $n = 10$ ;  $M \pm m$ )

Показатель	Исходно	Лозартан	Лизиноприл
САД среднесуточное, мм рт. ст.	147,8 $\pm$ 7,2	133,7 $\pm$ 4,2*	138,7 $\pm$ 6,2*
ДАД среднесуточное, мм рт. ст.	91,3 $\pm$ 5,5	82,3 $\pm$ 3,1*	86,5 $\pm$ 5,6*
ЧСС среднесуточная в минуту	71,5 $\pm$ 2,2	75,1 $\pm$ 2,5	75,8 $\pm$ 2,8
САД среднечасовое, мм рт. ст.	152,5 $\pm$ 7,2	136,8 $\pm$ 9,4*	138,2 $\pm$ 4,3*
ДАД среднечасовое, мм рт. ст.	94,3 $\pm$ 5,3	85,6 $\pm$ 6,7*	85,5 $\pm$ 3,2*
Вариабельность САД дневного, мм рт. ст.	16,7 $\pm$ 1,2	12,1 $\pm$ 0,8*	11,7 $\pm$ 0,7
Вариабельность ДАД дневного, мм рт. ст.	11,9 $\pm$ 0,8	10,3 $\pm$ 0,4*	10,7 $\pm$ 1,0
ИБ САД дневного, %	62,3 $\pm$ 15,2	38,5 $\pm$ 14,8*	47,5 $\pm$ 12,4*
ИБ ДАД дневного, %	56,1 $\pm$ 17,0	38,1 $\pm$ 13,1*	35,5 $\pm$ 9,8*
САД средненочное, мм рт. ст.	132,9 $\pm$ 6,6	116,4 $\pm$ 7,4*	123,3 $\pm$ 4,3*
ДАД средненочное, мм рт. ст.	79,0 $\pm$ 6,2	68,7 $\pm$ 7,0	71,5 $\pm$ 3,0*
Вариабельность САД ночного, мм рт. ст.	13,3 $\pm$ 1,2	8,3 $\pm$ 0,9*	12,0 $\pm$ 2,0
Вариабельность ДАД ночного, мм рт. ст.	8,4 $\pm$ 1,0	5,9 $\pm$ 0,7	9,7 $\pm$ 1,3
ИБ САД ночного, %	61,7 $\pm$ 17,7	33,6 $\pm$ 18,6	47,8 $\pm$ 16,1
ИБ ДАД ночного, %	58,8 $\pm$ 23,2	24,6 $\pm$ 19,3	48,5 $\pm$ 19,6
СНС САД, %	12,7 $\pm$ 1,2	15,1 $\pm$ 2,6	12,5 $\pm$ 1,6
СНС ДАД, %	17,2 $\pm$ 2,5	20,1 $\pm$ 4,3	17,3 $\pm$ 1,2

Примечание. \* — достоверность ( $p < 0,05$ ) различий показателей до и после лечения.

лозартана средние значения АД составили  $147,8 \pm 7,2/91,3 \pm 5,5$  мм рт. ст. На фоне 4-недельной терапии лозартаном (2 больных — 50 мг/сут, 8 — 100 мг/сут) АД составило  $133,7 \pm 4,2/82,3 \pm 3,1$  мм рт. ст., на фоне терапии лизиноприлом (3 больных — 10 мг/сут; 7 — 20 мг/сут) —  $138,7 \pm 6,2/86,5 \pm 5,6$  мм рт. ст. Лозартан достоверно снижал вариабельность дневного САД и ДАД ( $16,7 \pm 1,2$  мм рт. ст. против  $12,1 \pm 0,8$  мм рт. ст. и  $11,9 \pm 0,8$  мм рт. ст. против  $10,3 \pm 0,4$  мм рт. ст. соответственно). Лизиноприл существенного влияния на вариабельность АД не оказывал. Оба препарата не нарушали циркадный ритм АД (табл. 4).

Оперировано 48 (77,4%) больных, в том числе по поводу АПА — 37 (59,7%), ИГА — 11 (17,7%). Из них 8 (16,7%) больным с АПА была выполнена трансперитонеальная лапароскопическая адреналэктомия.

При гистологическом исследовании у больных с АПА светлоклеточная аденома была выявлена в 22 (45,8%) наблюдениях, из них на фоне диффузной гиперплазии коры надпочечника в 16 (33,3%), на фоне атрофии коры в 6 (12,5%); смешанно-клеточная аденома на фоне гиперплазии коры выявлена в 8 (16,7%) наблюдениях, на фоне атрофии коры — в 7 (14,6%). Размеры аденом составляли 0,6—4 см, в среднем  $1,92 \pm 0,74$  см. У всех больных, оперированных по поводу ИГА, была выявлена диффузная гиперплазия коры надпочечника.

В раннем послеоперационном периоде у всех больных АД не превышало 140/90 мм рт. ст. при отсутствии антигипертензивной терапии. Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 42 больных в сроки от 1 года до 5 лет, при этом хорошие результаты отмечены у 57,1% пациентов — в основном это лица молодого возраста ( $29 \pm 5,6$  года), у которых длительность АГ не превышала 3 лет, а морфологические изменения в надпочечниках были представлены одиночными АПА без признаков гиперплазии окружающей коры надпочечника.

Удовлетворительные результаты достигнуты у 35,7% больных. В основном это больные среднего возраста с длительным анамнезом АГ (5 лет и более), с признаками гиперпластического поражения коры надпочечников. Возможно, рецидив АГ у части больных был обусловлен дебютом гипертонической болезни.

У 7,2% больных отмечены неудовлетворительные результаты хирургического лечения, рецидив АГ возник в сроки от 6 до 12 мес. У этих больных длительность АГ превышала 10 лет, имелись сопутствующие поражения почек, выраженный атеросклероз. При гистологическом исследовании обнаружены небольшие светлоклеточные аденомы диаметром 0,8—1,5 см на фоне мелкоузловой гиперплазии коры надпочечника.

Среди 18 больных с рецидивом АГ у 8 (19%) в сроки от 6 мес до 2 лет после операции отмечено снижение АРП до  $0,1 \pm 0,05$  нг/мл/ч. При этом у 7 (16,6%) из них снижению АРП сопутствовало повышение секреции альдостерона в суточной моче до  $64,6 \pm 9,6$  пг/мл, а также увеличение уровня альдостерона в периферической крови до  $305,1 \pm 63,7$  пг/мл. Электролитных нарушений у этих больных не отмечено.

## Обсуждение

По данным разных авторов, совпадающим с результатами наших исследований, примерно у 20—40% больных с клинически и морфологически подтвержденным диагнозом ПГА заболевание протекает с нормальной концентрацией калия в крови [3, 12]. Поэтому почечные и нейромышечные симптомы, патогенетически обусловленные гипокалиемией, не являются строго обязательными признаками ПГА. В настоящее время исследователи склоняются к мнению о том, что АГ в сочетании с гипокалиемией характерна лишь для наиболее тяжелых форм ПГА. В нашем исследовании наиболее частым симптомом ПГА была АГ (у 96,7% больных), гипокалиемия была выявлена только у 21%,



нервно-мышечный синдром — менее чем у 20%, почечный синдром — у 5% больных. Анализ полученных данных подтверждает необходимость пересмотра ПГА как заболевания, всегда протекающего с типичной клинической симптоматикой: гипокалиемией, эпизодами мышечной слабости, полиурией и полидипсией, традиционно описываемой в руководствах и учебниках. В связи с этим в клинической практике целесообразно расширить круг больных с АГ, которым показано скрининговое обследование для выявления ПГА, не ограничиваясь только пациентами с гипокалиемией.

Повышение рН мочи, компенсаторно развивающееся в ответ на метаболический алкалоз при ПГА, способствует развитию инфекции мочевыводящих путей, что обуславливает высокую частоту хронического пиелонефрита среди больных ПГА. В связи с этим отметим, что в нашем наблюдении примерно у 1/3 больных были выявлены патологические изменения со стороны почек, в том числе хронический пиелонефрит (у 16,1% пациентов). Это могло приводить к ошибочной диагностике нефрогенной АГ и, следовательно, увеличивало время до установления правильного диагноза.

Интересны полученные данные о характере циркадных ритмов АД у больных с различными формами ПГА. На сегодняшний день результаты исследований, посвященных этому вопросу, весьма противоречивы [13]. В нашей работе впервые отдельно изучены группы больных с АПА и ИГА. Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства больных (80%) с автономной продукцией альдостерона (при АПА) степень ночного снижения АД недостаточная, что может быть следствием нарушения суточного ритма секреции альдостерона. Недостаточное снижение АД в ночные часы, как известно, связано с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Отмеченное еще раз подчеркивает значимость своевременной диагностики ПГА.

У больных с ИГА, напротив, распределение больных по степени ночного снижения АД приближается к таковому в общей популяции, что с точки зрения прогноза более благоприятно. Этот факт можно объяснить более физиологичной секрецией альдостерона при ИГА, которая частично подчиняется регуляторным влияниям ренин-ангиотензиновой системы.

Следует отметить, что не у всех больных отмечено одновременное повышение КАП и снижение АРП, тем не менее при расчете соотношения КАП/АРП этот показатель практически у всех обследованных был  $> 50$ , что позволяет рекомендовать его использование в качестве надежного диагностического критерия ПГА. Подобное мнение высказано и в работах других авторов [5, 17].

Несмотря на сравнительно низкую чувствительность маршевой пробы (60%), мы считаем полезным ее использование в дифференциальной диагностике ИГА и АПА, полагая, что если при УЗИ и КТ (МРТ) имеются убедительные признаки одиночной аденомы, а при проведении маршевой пробы отмечено снижение КАП, то диагноз АПА следует считать верифицированным.

Ранее нами сообщалось, что применение комплекса современных лабораторных исследований и

неинвазивных методов топической диагностики, обладающих высокой чувствительностью (КТ, МРТ), не всегда позволяет уверенно провести дифференциальную диагностику при различных заболеваниях надпочечников и выбрать оптимальную лечебную тактику, в связи с чем нецелесообразно полностью отказываться от ангиографических методов исследования. Нами впервые была разработана классификация ангиологических технологий, применяемых в диагностике заболеваний надпочечников, согласно которой важное значение принадлежит методам, позволяющим оценивать функциональное состояние отдельно каждого надпочечника [1]. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы [12, 16]. Небезынтересно отметить, что в редакционной статье проф. М. Wheeler, опубликованной в 2003 г. на страницах наиболее авторитетного хирургического журнала "World Journal of Surgery" и посвященной проблеме ПГА, подчеркивается важная роль селективного венозного забора крови для проведения дифференциального диагноза между двумя основными формами ПГА: АПА и ИГА. При этом, по образному выражению автора, селективный венозный забор крови при ПГА в настоящее время переживает свой ренессанс. Таким образом, при ПГА в сомнительных случаях дальнейшая лечебная тактика может быть определена после проведения селективного забора крови с расчетом соотношения А/К в обеих надпочечниковых венах.

Базисным звеном консервативной терапии ПГА является назначение антагониста альдостерона спиронолактона. Однако если кратковременное предоперационное назначение высоких доз спиронолактона в большинстве наблюдений переносится хорошо, то при длительной консервативной терапии больных с ИГА нередко развиваются побочные реакции: гинекомастия, нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция и т. д. [14]. В связи с этим приобретает особый интерес разработка схем комбинированной терапии, в том числе с применением антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. В нашем исследовании впервые показана эффективность последних 2 групп препаратов в лечении больных с ИГА. Назначение комбинированной терапии позволяет большинству больных снизить дозу спиронолактона до среднетерапевтической (50–100 мг/сут), которую, как правило, пациенты переносят хорошо.

При гистологическом исследовании у части больных, оперированных по поводу АПА, помимо аденомы, были выявлены гиперплазия окружающей ткани надпочечника или макронодулярные изменения. Авторы отмечают, что подобная морфологическая картина заставляет задуматься о высокой вероятности поражения контралатерального надпочечника, а следовательно, о пересмотре диагноза в пользу ИГА. В то же время гиперпластические поражения коркового вещества можно трактовать как вторичные изменения коры надпочечника на фоне существующей АГ [3, 6, 7, 16].

<sup>1</sup>Wheeler M. H., Harris D. A. Diagnosis and management of primary aldosteronism // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27. — P. 627–631.



Как показывает анализ отдаленных результатов, проведение односторонней адреналэктомии у 92,9% оперированных больных привело к нормализации АД или же к более доброкачественному течению АГ, что свидетельствует в пользу применения оперативного лечения не только у больных с АПА, но и у части больных с ИГА при условии достоверного подтверждения функционально доминирующего надпочечника [1]. В этих случаях односторонняя адреналэктомия может рассматриваться как один из этапов комплексного лечения АГ, с чем согласны и другие авторы [6, 11, 14].

## Выводы

1. Применение комплекса лабораторно-инструментальных методов диагностики, включающего в себя определение КАП, АРП, проведение УЗИ, КТ (МРТ) надпочечников, а в ряде случаев селективной флебографии с "поэтажным" забором крови, позволяет практически во всех случаях поставить правильный нозологический диагноз и определить оптимальную тактику лечения ПГА.

2. Консервативная терапия больных с ПГА основывается на комбинации спиронолактона и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда; у больных ИГА в комплексной терапии эффективны ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

3. Хирургическое лечение ПГА показано всем больным с АПА, а также при ИГА с функциональным доминированием одного из надпочечников при резистентности к комбинированной антигипертензивной терапии. Эффективность хирургиче-

ского лечения ПГА при правильном определении показаний достигает 92,8%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Инполитов Л. И., Полунин Г. В. // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 33—39.
2. Ветшев П. С., Инполитов Л. И., Королева И. М., Коваленко Е. И. // Хирургия. — 2002. — № 6. — С. 9—13.
3. Калинин А. П., Полякова Г. А., Гарагезова А. Р., Лукьянчиков В. С. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С. 156—160.
4. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Старовойтова С. П. и др. // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 26—28.
5. Павленко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 2. — С. 15—25.
6. Хирургия надпочечников / Под ред. А. П. Калинина, Н. А. Майстренко. — М., 2000.
7. Шхвацабая И. К., Чихладзе Н. М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия (Диагностика и лечение). — М., 1984. — С. 9—11.
8. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3—17.
9. Connell J. M. // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16. — P. 153—158.
10. Fardella C. E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 5. — P. 1863—1867.
11. Fo R., O'Shaughnessy K. M., Brown M. J. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 639—644.
12. Gordon R. D., Stowasser M., Rutherford J. C. // Wld J. Surg. — 2001. — Vol. 25. — P. 941—947.
13. Kimura Y., Kawamura M., Onodera S., Hiramori K. // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18, N 1. — P. 21—25.
14. Lim P. O., Young W. F., MacDonald T. M. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19, N 3. — P. 363—366.
15. Magill S. B., Hershel R., Shaker J. I. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1066—1072.
16. Phillips J. L., Walther M. M., Pezzullo J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4526—4533.
17. Rayner B. L., Opie L. H., Davidson J. S. // S. Afr. Med. J. — 2000. — Vol. 90, N 4. — P. 394—400.

Поступила 10.04.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.43-07:616.71-073.175-073.756.8:681.31

И. С. Власова, Т. Ю. Беркетова, В. В. Фадеев

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

Кафедры лучевой диагностики (зав. — акад. РАМН С. К. Терновой) и эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) была проведена 25 пациентам с хронической надпочечниковой недостаточностью (ХНН), 38 — с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 37 — с гиперпролактинемическим гипогонадизмом (ГГ) методами количественной компьютерной томографии (ККТ) и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). В результате анализа полученных данных были сделаны выводы о том, что у больных с ХНН для оценки МПКТ достаточно исследовать кости со значительным содержанием губчатого вещества методами ККТ или ДРА, у пациентов с ДТЗ для оценки МПКТ необходимо исследовать отделы скелета, состоящие как из трабекулярной, так и из кортикальной ткани; для этих целей больше подходит ДРА; женщинам с ГГ необходимо проводить измерения МПКТ областей скелета, которые преимущественно состоят из губчатого вещества, и в их изучении предпочтение следует отдавать ККТ.

**Ключевые слова:** надпочечниковая недостаточность, болезнь Аддисона, тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, гиперпролактинемия, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Mineral bone density (MBD) was estimated in 25 patients with chronic adrenal insufficiency (CAI), 38 with diffuse toxic goiter (DTG), and 37 with hyperprolactinemic hypogonadism (HH), by using quantitative computed tomography (QCT) and double-energy X-ray absorption study (DEXA). Analyzing the findings have led to the conclusion that to estimate MBD, it is sufficient to examine the bones containing the high levels of spongy substance in patients with CAI, by using QCT or DEXA, and the skeletal regions that consist of both trabecular and cortical tissue in patients with DTG, DEXA being more suitable for these purposes. In females with HH, MBD should be measured in the skeletal regions, which mainly consists of spongy substance, as well as in their study, preference should be given to QCT.

**Key words:** adrenal insufficiency, Addison's disease, thyrotoxicosis, Graves' disease, hyperprolactinemia, osteopenia, osteoporosis, mineral bone density.



Развитие методов остеоденситометрии вызвало многочисленные обсуждения вопроса о приоритете того или иного метода диагностики остеопении/остеопороза, а также об оценке риска перелома костей в разных отделах скелета по результатам измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в одной области.

Опубликованные результаты работ по сравнению методов и областей измерения МПКТ крайне противоречивы [1–8]. В основном исследования проводили для оценки риска переломов у пациентов с первичным остеопорозом, чаще постменопаузальным, а также у больных, уже перенесших а-traumaticкие переломы. В настоящее время работ по сравнению методов измерения МПКТ у больных с заболеваниями, вызывающими развитие вторичного остеопороза, в литературе крайне мало. Целью настоящей работы явилась оценка степени взаимосвязи показателей МПКТ, полученных с помощью количественной компьютерной томографии (ККТ) и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) у больных с эндокринопатиями.

## Материалы и методы

Методами ККТ и ДРА обследовано 100 пациентов: 25 — с хронической надпочечниковой недостаточностью (ХНН), 38 — с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и 37 — с гиперпролактинемическим гипогонадизмом (ГГ). При ККТ измеряли МПКТ трабекулярного вещества  $L_2-L_4$ , а при ДРА — различных областей предплечья: ультрадистального (УДО) и дистального (ДО) отделов, диафиза лучевой и локтевой костей. Следует отметить, что УДО на 65% и ДО на 13% состоят из губчатого вещества, диафизы — в основном из кортикальной ткани (95%). ККТ проводили на компьютерном томографе Xvision фирмы "Toshiba" (Япония), ДРА — на аппарате DTX-200 фирмы "Osteometer" (Дания). При ККТ данные измерения МПКТ выражали в миллиграммах на  $1\text{ см}^3$ , при ДРА — в граммах на  $1\text{ см}^2$ .

Определение уровней ТТГ, свободного  $T_4$ , пролактина и тестостерона проводили иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" на автоматическом анализаторе (DPC, США). Для статистической обработки материала использовали коэффициент линейной корреляции ( $r = 0,3-0,4$  рассматривали как слабую,  $r = 0,5-0,6$  — как умеренную и  $r = 0,7-0,9$  — как высокую зависимость), а также  $t$ -тест Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Сравнение МПКТ осевых и периферических отделов скелета, полученных с помощью ККТ и ДРА (см. таблицу), показало различия в коэффициентах корреляции у больных с ХНН, ДТЗ и ГГ, что, по всей видимости, связано не только с измерением различных областей скелета, но и с особенностями деминерализации трабекулярной и кортикальной костной ткани при данных заболеваниях. У больных с эндокринопатиями выявлена статистически значимая ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) положительная кор-

Корреляционные соотношения (г) показателей МПКТ позвонков и различных отделов предплечья по данным ККТ и ДРА

Область измерения	Позвонки	Лучевая кость	ДО
<i>ХНН (n = 25)</i>			
Лучевая кость	0,457**	—	—
Локтевая кость	0,450**	0,934**	—
ДО	0,461**	0,990**	—
УДО	0,542***	0,949**	0,903**
<i>ДТЗ (n = 38)</i>			
Лучевая кость	0,385**	—	—
Локтевая кость	0,382**	0,944**	—
ДО	0,388**	0,990**	—
УДО	0,427***	0,865**	0,828**
<i>ГГ (n = 37)</i>			
Лучевая кость	0,316*	—	—
Локтевая кость	0,227*	0,883**	—
ДО	0,270*	0,974**	—
УДО	0,438**	0,632**	0,524**

Примечание. \* —  $p > 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

реляция показателей МПКТ трабекулярного вещества позвонков с показателями УДО предплечья. Однако степень зависимости значений была разной: у пациентов с ХНН — умеренной ( $r = 0,542$ ;  $p < 0,01$ ), а у больных с ДТЗ и ГГ — менее выраженной ( $r = 0,427$  и  $0,438$ ;  $p < 0,01$  и  $< 0,05$  соответственно).

Статистически значимая ( $p < 0,05$ ) взаимосвязь МПКТ трабекулярного вещества позвонков с показателями ДО предплечья у больных с ХНН и ДТЗ оказалась слабее, чем с УДО ( $r = 0,461$  и  $r = 0,388$ ). У пациентов с этими заболеваниями коэффициенты корреляции МПКТ позвонков, а также лучевой и локтевой костей были низкими и между собой практически не различались ( $r = 0,457$ ,  $r = 0,450$  и  $r = 0,385$ ,  $r = 0,382$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Какая-либо зависимость МПКТ губчатого вещества позвонков с показателями ДО предплечья, лучевой и локтевой костей у больных с ГГ отсутствовала.

У больных с ХНН и ДТЗ отмечена статистически значимая ( $p < 0,001$ ) высокая взаимосвязь значений МПКТ УДО, ДО предплечья, лучевой и локтевой костей ( $r = 0,828-0,990$ ). Использование одного и того же метода исследования, единиц и места измерения предполагает наличие значимой корреляции между значениями МПКТ различных отделов предплечья. Несмотря на это и в отличие от коэффициентов корреляции при других эндокринопатиях у пациенток с ГГ зависимости показателей МПКТ УДО с ДО, а также лучевой кости были умеренными ( $r = 0,524$  и  $r = 0,632$ ;  $p < 0,001$ ).

У больных с ХНН умеренные положительные корреляции между значениями МПКТ трабекулярного вещества позвонков (ККТ) и данными измерения всех отделов предплечья (ДРА) свидетельствуют о снижении минерализации как губчатого, так и кортикального вещества костей. Однако более существенная взаимосвязь МПКТ позвонков с показателями УДО, а также их статистически значимая высокая отрицательная корреляция с дли-



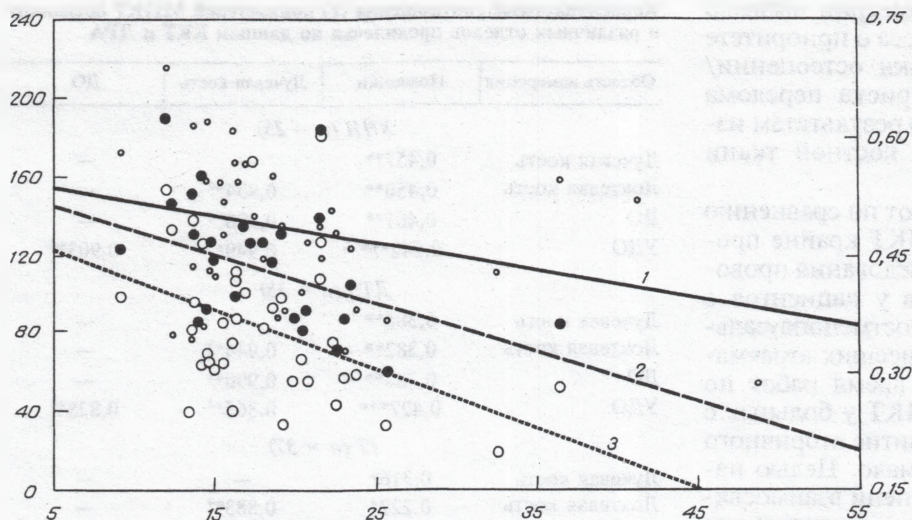


Рис. 1. График линейной регрессии МПКТ позвонков и костей предплечья в зависимости от уровня свободного  $T_4$  в сыворотке крови у больных с ДТЗ.

1 — ДО; 2 — УДО; 3 — позвонки. По осям ординат — МПКТ (слева — в мг/см<sup>2</sup>, справа — в г/см<sup>2</sup>); по оси абсцисс — уровень свободного  $T_4$  (в пмоль/л).

тельностью заболевания у женщин ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,01$ ) и положительная — с уровнем тестостерона у мужчин предполагают наибольшую потерю кальция трабекулярным веществом ( $r = 0,97$ ,  $p < 0,01$ ). Зависимости МПКТ предплечья от длительности заболевания и уровня гормонов в сыворотке крови не отмечено.

У пациентов с ДТЗ также выявлены положительные взаимосвязи МПКТ трабекулярного вещества позвонков и различных отделов предплечья (хотя и более слабые, чем у больных с ХНН), что указывает на снижение минерализации обоих типов костной ткани. Однако при ДТЗ наряду со снижением МПКТ трабекулярного вещества, вероятно, имеется существенное снижение содержания кальция в кортикальном веществе, что подтверждает установленное отрицательное влияние тиреоидных гормонов на МПКТ не только позвонков и УДО предплечья, но и ДО (рис. 1). Наилучшая взаимосвязь уровня свободного  $T_4$  ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,01$ ) наблюдалась с показателями МПКТ УДО. При этом отмечена положительная корреляция уровня ТТГ в сыворотке крови со значениями МПКТ только УДО ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), который на 65% состоит из трабекулярного и на 35% — из кортикального вещества. Умеренная корреляция отмечена между уровнем свободного  $T_4$  и МПКТ ДО предплечья ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ), состоящего в основном из кортикальной ткани, и слабая — с МПКТ трабекулярного вещества позвонков ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

У женщин с ГГ отсутствие какой-либо корреляции между МПКТ трабекулярного вещества

позвонков и ДО предплечья, лучевой и локтевой костей, а также наличие положительной взаимосвязи с МПКТ УДО предплечья предполагает потерю кальция преимущественно губчатым веществом. Это подтверждается полученными высокими взаимосвязями показателей МПКТ УДО с ДО и лучевой костью. В связи с тем что при гиперпролактинемии развивается гипогонадизм, резорбция костной ткани в первую очередь происходит в трабекулярном веществе позвонков. В данном исследовании наблюдалась статистически значимая положительная зависимость (рис. 2) максимального уровня пролактина с длительностью аменореи ( $r = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, установленная отрицательная корреляция

(см. рис. 2) максимального уровня пролактина с МПКТ трабекулярного вещества позвонков ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ) свидетельствует о его непосредственном негативном влиянии на ремоделирование костной ткани. По данным ДРА подобных зависимостей не выявлено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что по измерениям одного отдела скелета не всегда возможно судить о состоянии минеральной плотности костей в других. В зависимости от характера заболевания, которое приводит к потере кальция трабекулярной и/или кортикальной костной тканью, необходимо проводить измерения МПКТ соответствующими методами исследования в отделах скелета, наиболее подверженных деминерализации.

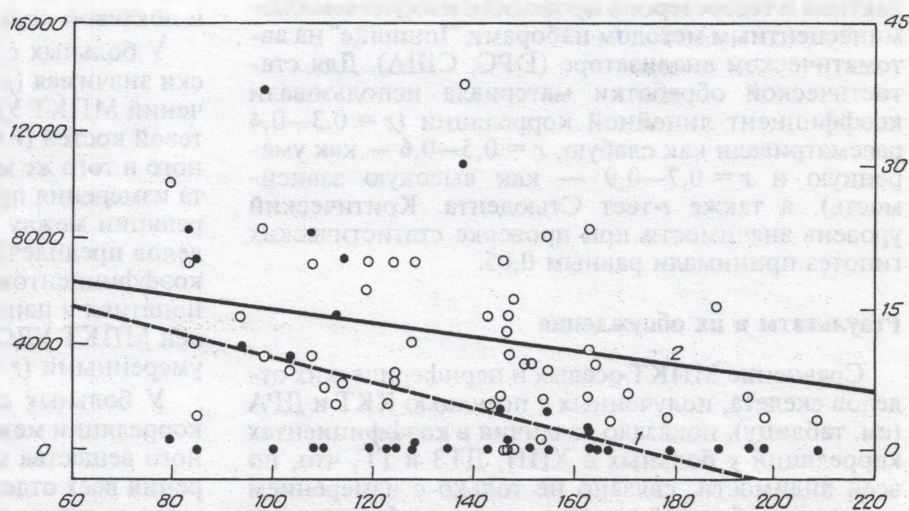


Рис. 2. График линейной регрессии МПКТ позвонков в зависимости от длительности аменореи и максимального уровня пролактина в сыворотке крови у больных с гиперпролактинемией.

1 — длительность аменореи; 2 — пролактин. По осям ординат: слева — максимальный уровень пролактина (в мМЕ/мл), справа — длительность аменореи (в годах); по оси абсцисс — МПКТ (в мг/см<sup>2</sup>).



**Выводы**

1. У больных с ХНН для оценки МПКТ достаточно исследовать кости со значительным содержанием губчатого вещества методами ККТ или ДРА.

2. У пациентов с тиреотоксикозом для оценки МПКТ необходимо исследовать отделы скелета, состоящие как из трабекулярной, так и из кортикальной ткани. Для этих целей больше подходит ДРА.

3. Женщинам с гиперпролактинемией необходимо проводить измерения МПКТ областей скелета, которые преимущественно состоят из губчатого вещества, и в их изучении предпочтение следует отдавать ККТ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Feltrin G. P., Nardin M., Marangon A. et al. // Eur. Radiol. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 826—831.
2. Grampp S., Henk C. B., Imhof H. // Wien. Med. Wschr. — 1999. — Bd 149, N 16—17. — S. 472—478.
3. Groll O., Lochmuller E. M., Bachmeier M. et al. // Skelet. Radiol. — 1999. — Vol. 28, N 12. — P. 696—702.
4. Jones T., Davie M. W. // Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 539—543.
5. Kleerekoper M., Nelson D. A. // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 1998. — Vol. 109. — P. 62—72.
6. Link T. M., Vieth V., Matheis J. et al. // Eur. Radiol. — 2002. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. 401—408.
7. Morita R., Yamamoto I., Takada M. et al. // Nippon Rinsho. — 1998. — Vol. 56. — P. 1458—1463.
8. Tsurusaki K., Ito M., Hayashi K. // Br. J. Radiol. — 2000. — Vol. 73, N 865. — P. 14—22.

Поступила 20.10.03

**♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2004

УДК 616.1-092:577.175.532

Н. П. Гончаров

**АЛЬДОСТЕРОН И ФУНКЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

(к 50-летию открытия альдостерона)

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

В работе Т. Addison [3], опубликованной за 100 лет до открытия альдостерона (1954 г.), описывался синдром с летальным исходом, обусловленный деструкцией коры надпочечников, вызванной туберкулезным процессом. Она явилась стимулом для интенсивного изучения физиологии адреналовых желез. Конец 30-х годов увенчался принципиальным успехом: из коркового слоя надпочечников была выделена глюкокортикоидная группа стероидов и расшифрована их химическая структура. Признания заслуживает прежде всего швейцарская группа ученых — проф. Reichstein и его сотрудники Wettstein, Neher и Euw. Группа проф. Kendall (США) также успешно провела аналогичную работу и опубликовала аналогичные результаты несколько позднее.

Параллельно с открытием глюкокортикоидов проводили интенсивные работы по оценке их биологической активности и продолжали исследования с экстрактом коры надпочечников с использованием различных биологических моделей. Первоначально регуляцию обмена натрия и калия связывали с действием глюкокортикоидов, присутствующих в экстракте. Однако при фракционировании экстракта коры надпочечников была выделена так называемая аморфная фракция, которая имела чрезвычайно высокую минералокортикоидную активность, не связанную с глюкокортикоидами. Потребовалось 20 лет усилий сотрудников ряда лабораторий для того, чтобы выделить активное начало, названное электрокортином. Основной вклад в это открытие внесли работы Kuizing и Cartland [11].

Позднее, в 1948 г. Dean, Shaw и Greer в опытах на крысах, получавших недостаточные количества натрия или избыточные количества калия, используя цитогистохимические методы оценки функциональной активности коркового слоя надпочечников, показали, что продукция электрокортина ассоциирована с клубочковой зоной надпочечников [5].

В 1953 г. Simpson и Tait [16] разработали сверхчувствительный метод тестирования биологической активности электрокортина, который был выделен в кристаллической форме из 500 кг бычьих надпочечников в количестве 21 мг. Через несколько месяцев та же группа исследователей расшифровали структуру электрокортина, который получил название альдостерона [17].

В 1955 г. Conn описал синдром гиперальдостеронизма, обусловленный опухолью надпочечников, для которого были характерны гипертензия и гиперкалиемия [4].

Одновременно проводили работы по изучению механизмов регуляции секреции электрокортина — альдостерона. В 1939 г. Peige и Helmer выделили соединение, оказывающее значительное прессорное действие на сосуды, которое они назвали ангиотонином [13]. Это соединение позже назвали гипертензином, а в настоящее время — ангиотензином. Почти через 10 лет после этого открытия Deane и Mason на основании опытов с ограничением количества потребляемого с пищей натрия высказали гипотезу о возможной роли ренин-ангиотензиновой системы в непосредственной регуляции образования электрокортина в коре надпочечников [6].



Несколько позже Gross [9] предположил, что почки участвуют в продукции фактора, ответственного за синтез альдостерона. В это же время были идентифицированы 2 формы ангиотензина: декапептид ангиотензин I и октапептид ангиотензин II [18] и впоследствии было доказано, что ангиотензин II непосредственно влияет на регуляцию секреции альдостерона [12].

В 1962 г. Ganong и Mulrow в опытах на гипофизэктомированных собаках доказали участие АКТГ в регуляции продукции альдостерона и предположили наличие других дополнительных факторов, определяющих его синтез и секрецию [7]. В дальнейшем наряду с ангиотензином было доказано также участие ионов калия, натрия, магния и кальция в регуляции продуктов альдостерона.

Альдостерон играет основную роль в поддержании натрий-калиевого баланса в организме: он удерживает ионы натрия и способствует выведению ионов калия, тем самым поддерживая внеклеточный гомеостаз и АД.

В 1960 г. была установлена последовательность биосинтеза альдостерона из холестерина в надпочечниках: холестерин → прегненолон → прогестерон → 11-дезоксикортикостерон → кортикостерон → 18-гидроксикортикостерон → альдостерон. У животных все 3 зоны коры надпочечников содержат набор ферментов, обеспечивающих стероидогенез, однако у человека только в клубочковой зоне локализован фермент, обеспечивающий образование 18-гидроксикортикостерона. Таким образом, у человека синтез альдостерона происходит исключительно в клубочковой зоне.

Клиническое значение альдостерона, как уже отмечалось выше, частично было определено работой Conn, описавшего синдром с гипертензией и гипокалиемией у больного с изолированной автономной опухолью коры надпочечников. Это положило начало формированию концепции о глубокой взаимосвязи ренина и альдостерона и существовании 2 форм гиперальдостеронизма: с супрессированной активностью ренина (первичный гиперальдостеронизм) и с повышенной активностью ренина (вторичный гиперальдостеронизм). Таким образом, было признано, что определенные формы гипертензии сопровождаются задержкой натрия, усилением выведения калия и отеками, обусловленными повышенной секрецией альдостерона. Альдостерон принимает прямое или опосредованное участие в развитии эссенциальной гипертензии как за счет повышения его секреции, так и благодаря изменению чувствительности рецепторов к нему в тканях-мишенях.

Параллельно с изучением путей биосинтеза и регуляции синтеза альдостерона проводили исследования по поиску антагонистов альдостерона, которые могли бы быть использованы для лечения гиперальдостеронизма. Первым был использован амфенон, механизм действия которого был обусловлен его ингибирующим действием на синтез альдостерона, что приводило к изменению экскреции натрия с мочой. Этот препарат использовали при вторичном гиперальдостеронизме, осложненном нарушением функции сердца и циррозом печени. Позже был синтезирован спиронолактон,

действующий на уровне альдостероновых рецепторов, локализованных в дистальных канальцах почек. С 1950 г. спиронолактон используют в клинической практике.

Использование агонистов и антагонистов альдостерона для изучения механизма действия стероида позволило выявить чрезвычайно важный факт: существование латентного периода при введении альдостерона до 30—90 мин, т. е. запаздывание по времени биологической реакции — изменение натрий-калиевого баланса. Было выяснено, что запаздывание ответной реакции обусловлено связыванием альдостерона с цитозольными рецепторами, последующей транслокацией этого комплекса в ядро клетки, взаимодействием последнего с ДНК и запуском процесса транскрипции и транслокацией образующегося эффекторного белка. Эти работы явились первыми в новой области исследования — молекулярной эндокринологии. Воздействие на геном является основным механизмом действия глюко- и минералокортикоидов и других стероидов, которые, связываясь с ДНК, индуцируют активность РНК с последующим синтезом соответствующих белков, обеспечивающих физиологическую реакцию.

К настоящему времени уже доказано, что активирующее влияние ангиотензина II на секрецию альдостерона изменяется в зависимости от количества потребляемого с пищей натрия. Ответ альдостерона на введение ангиотензина II у людей, потребляющих пищу с высоким содержанием натрия, был снижен. Блокада активности ренин-ангиотензиновой системы подавляет ответ альдостерона на низкое содержание натрия в диете. Две группы исследователей [10, 22] показали, что ограничение содержания натрия и повышение содержания калия в диете усиливает активность ферментных систем позднего этапа биосинтеза альдостерона. Введение натрия одновременно с ангиотензином II в организм сопровождается реципрокным действием на сосудистую систему, особенно на сосуды почек, при этом отсутствовала реакция на другие прессорные соединения. Эти исследования позволили более точно оценить роль натрия и внеклеточного объема жидкости в обеспечении гомеостаза.

Популяционные исследования показали, что среди больных с эссенциальной гипертензией только 25% имели нормальный или повышенный уровень активности ренина. У таких больных количество потребляемого натрия не оказывало действия на реципрокное изменение биосинтеза альдостерона в надпочечниках и состояние сосудистой системы при введении ангиотензина II. В результате этих наблюдений появился термин "non-modulators". Эта группа больных имеет солenezависимую гипертензию, которая, как оказалось позже, ассоциирована с инсулиновой резистентностью. Такая форма гипертензии обусловлена наследственными факторами и полиморфизмом генов, кодирующих ферменты ренин-ангиотензиновой системы.

В настоящее время известны 2 типа минералокортикоидных рецепторов. Первый тип имеет высокую аффинность к альдостерону и 11-дезоксикортикостерону, второй тип обладает способно-



стью связывать и глюкокортикоиды, но с меньшей аффинностью, чем альдостерон. Особенно высокая аффинность к альдостерону характерна для рецепторов почек, паращитовидных желез и кишечника. Наряду с минералокортикоидными рецепторами в этих тканях обнаружено присутствие 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы второго типа (11-СДГ2) — фермента, который с высокой скоростью превращает кортизол в кортизон. Последний утрачивает способность связываться с альдостероновыми рецепторами. Были описаны больные со сниженной активностью 11-СДГ2 или ее отсутствием, что приводило к развитию кортизолзависимой гипертензии и гипокалиемии [19], естественно, на фоне отсутствия кортизона.

Долгое время геномный механизм действия альдостерона считали единственным и определяющим в биологической активности этого гормона. Однако в начале 90-х годов прошлого века были открыты быстрые внеядерные эффекты альдостерона. Wehling и соавт. [21] обнаружили прямое действие альдостерона на ткань гладкой мускулатуры, реализуемое посредством мембранных, а не ядерных рецепторов. К настоящему времени такие рецепторы обнаружены в скелетных мышцах, эпителиальных клетках толстого кишечника и кардиомиоцитах. Действие альдостерона через мембранные рецепторы лежит в основе формирования повышения резистентности сосудов и, очевидно, развития гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний у человека. Еще в 1946 г. Selye [15] в опытах на крысах, получавших 11-дезоксикортикостерон, зарегистрировал формирование периваскулярных гранул на коронарных артериях, сосудах почки и других участках сосудистой системы, в которых с учетом современных представлений принимают участие и мембранные рецепторы. Гистологически регистрировался некроз миокарда и фиброз на фоне стойкого повышения АД. Введение глюкокортикоидов уменьшало формирование гранул.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что альдостерон оказывает непосредственное действие на сердце, независимое от его прессорного влияния на сосудистую систему. В частности, спиронолактон в дозе 25 мг не влияет на АД, но оказывает положительное действие на функцию сердца. Гипертензия при первичном альдостеронизме сопровождается более выраженной гипертрофией левого желудочка, чем при других формах гипертензии. Это позволяет высказать предположение о возможном прямом действии альдостерона на кардиомиоциты.

Возник вопрос о возможном синтезе альдостерона вне надпочечников, непосредственно в тканях сердечно-сосудистой системы. В этом случае он может иметь паракринный или аутокринный механизм действия. Для доказательства необходимо было получить данные о наличии в структурах сердечной мышцы здорового человека всех ферментных систем, обеспечивающих синтез альдостерона. Такие доказательства были получены в эксперименте на животных. Структуры сердца продуцируют альдостерон в количестве около 1% от синтезированного в коре надпочечников. С учетом

массы сердца этого достаточно, чтобы обеспечить его аутокринное или паракринное действие.

Компанией "Searle" было проведено мультицентровое исследование Randomized Aldosterone Evaluation Study (RALES) на большой когорте больных с тяжелой сердечной недостаточностью, которые получали, кроме обычной стандартной терапии, блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон (альдоктон) в дозе 26 мг/день. Подробные результаты этого исследования опубликованы в 1999 г. [14]. В 30% случаев зарегистрировано клиническое улучшение, на 35% снизилась необходимость госпитализации больных. Надо полагать, что местом действия спиронолактона являются сосудистая стенка (гладкие мышцы, эпителиальная ткань), которая имеет минералокортикоидные рецепторы. Следует отметить, что в данном исследовании больные наряду с альдоктоном получали препараты, ингибирующие ангиотензинпревращающий фермент, диуретики и др.

Необходимо иметь в виду, что эпителиальная ткань сосудистой стенки имеет и высокую активность 11-СДГ2, которая, как указывалось выше, контролирует превращение кортизола в кортизон. Таким образом, потеря или снижение активности 11-СДГ2 может привести к резкому увеличению минералокортикоидного эффекта кортизола, что приведет к дисбалансу натрий-калиевого равновесия и формированию устойчивой гипертензии.

В нашем исследовании на модели болезни Кушинга по системному изучению стероидогенеза в гиперплазированных надпочечниках было зарегистрировано наряду с высокой концентрацией кортизола и увеличение уровня циркулирующего альдостерона. Однако в когорте больных с наличием гипертензии было выявлено и многократное повышение уровня альдостерона в крови в ночное время, тогда как у больных без гипертензии сохранялась его обычная суточная динамика со снижением содержания гормона в ночные часы. Приведенные данные указывают на участие альдостерона наряду с кортизолом в формировании стойкой гипертензии у больных с такой патологией [1, 2].

В настоящее время синтезирован препарат эплеренон, более селективный, чем спиронолактон, блокатор минералокортикоидных рецепторов. По эффективности терапии при гипертрофии левого желудочка и протеинурии он сопоставим с блокаторами ангиотензинпревращающего фермента, но при комбинированном их применении результат улучшается.

Организовано мультицентровое рандомизированное исследование, в котором участвовали 37 стран и 6642 пациента с сердечной недостаточностью после перенесенного 14 дней назад инфаркта миокарда (Eplerenon Post-Ami Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)). Доза эплеренона составила 43 мг/день. Зарегистрировано как существенное улучшение течения болезни, так и снижение количества смертельных исходов.

Данные, полученные в 2 мультицентровых клинических исследованиях RALES и EPHESUS, однозначно указывают на наличие минералокортикоидных рецепторов в сердце.



Доказано наличие ферментной системы в сердце человека, обеспечивающей синтез другого активного минералокортикоида — 11-дезоксикортикостерона из прогестерона, избыточные количества которого вызывают воспаление и фиброз миокарда, о чем было сказано выше. При этом активность данной ферментной системы изменяется при развитии сердечно-сосудистой патологии.

Получены данные о возможности поступления циркулирующего в крови альдостерона через коронарные артерии в миокард, где имеются минералокортикоидные рецепторы. Этот процесс происходит и у здорового человека, и у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью [20].

Получены также биохимические доказательства ацетилирования альдостерона в тканях сердца и превращения его в менее полярные производные, которые оказывают активное воздействие на функцию сердечной мышцы [8].

Таким образом, за прошедшие 50 лет с момента открытия альдостерона проделана огромная работа: опубликованы сотни результатов исследований, посвященных его биосинтезу и метаболизму; введено понятие единой функциональной системы ренин—ангиотензин—альдостерон; расшифрованы механизмы регуляции секреции альдостерона и, самое главное, на экспериментальных и клинических моделях выяснена его роль в регуляции солевого баланса, объема внеклеточной жидкости, регуляции сосудистого тонуса; выяснена его патогенетическая значимость в формировании гипертензии; выявлены 2 типа минералокортикоидных рецепторов в почках с высокой аффинностью к альдостерону и кортизолу; раскрыто уникальное значение 11-СДГ2, инактивирующей биологически активный кортизол в неактивный кортизон, который утрачивает способность связываться минералокортикоидными рецепторами; показано прямое участие альдостерона в работе сердца у здорового человека и в условиях сердечной недостаточности; доказано наличие в разных элементах сердечно-сосудистой системы минералокортикоидных геномных и мембранных рецепторов и всех ферментных систем, обеспечивающих синтез альдостерона вне надпочечников.

В настоящее время ведутся интенсивные исследования по выяснению функционального значения мембранных рецепторов для различных стероидов, включая альдостерон, и изучению их взаимодейст-

вия с ядерными рецепторами для реализации и проявления специфического биологического влияния стероидных гормонов на различные системы организма, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Результат этих работ поможет создать лекарственные средства нового поколения направленного действия для профилактики и лечения гипертензии, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 5. — С. 24—28.
2. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
3. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of Suprarenal Capsules. — London, 1855.
4. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3—17.
5. Dean H. W., Shaw J. H., Greep R. O. // Endocrinology. — 1948. — Vol. 43. — P. 133—153.
6. Deane H. C., Mason G. M. C. // J. Clin. Endocrinol. — 1951. — Vol. 11. — P. 193—208.
7. Ganong W. F., Mulrow P. J. // Endocrinology. — 1962. — Vol. 70. — P. 182—186.
8. Gomez-Sanchez C. E. et al. // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14. — P. S200—S205.
9. Gross F. // Klin. Wschr. — 1958. — Bd 36. — S. 693—706.
10. Haning R., Tait S. A. S., Tait J. F. // Endocrinology. — 1970. — Vol. 87. — P. 1147—1167.
11. Kuizing M. H., Carlund G. F. // Endocrinology. — 1939. — Vol. 24. — P. 526—535.
12. Malrow P. J., Ganong W. F. // Yale J. Biol. Med. — 1961. — Vol. 33. — P. 386—395.
13. Peige I. H., Helmer O. M. // Proc. Cent. Soc. Clin. Invest. — 1939. — Vol. 12. — P. 17—22.
14. Pitt B., Zonnand F., Remme W. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 709—717.
15. Selye H. // Experimental Cardiovascular Disease. — Berlin, 1970.
16. Simpson S. A., Tait J. F., Wettstein A. et al. // Experientia. — 1953. — Vol. 9. — P. 333—335.
17. Simpson S. A., Tait J. F., Wettstein A. et al. // Helv. Chim. Acta. — 1954. — Vol. 37. — P. 1163—1200.
18. Skeggs L. T. et al. // J. Exp. Med. — 1954. — Vol. 99. — P. 275—281.
19. Stewart P. M., Corrie J. E., Shackleton C. H., Edwards C. R. // J. Clin. Invest. — 1988. — Vol. 82. — P. 340—349.
20. Tsutamoto T. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 838—844.
21. Wehling M., Eisen C., Christ M. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1992. — Vol. 90. — P. 5—9.
22. Williams G. H., Hollenberg N. R., Braley L. M. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 98. — P. 1343—1347.

Поступила 20.04.04



## ♦ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.453-008.61-02:616.441-006.61-036.1

Н. В. Северская, А. А. Ильин, И. В. Чеботарева, П. А. Исаев, В. С. Медведев,  
В. В. Попучиев, П. О. Румянцев**СИНДРОМ КУШИНГА У БОЛЬНОЙ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Случаи развития синдрома Кушинга у больных медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) редки. Причиной избыточной продукции надпочечниковых стероидов может быть как сама медуллярная карцинома, секретирующая АКТГ, проопиомеланокортин (ПОМК) или кортиколиберин (КРГ), так и сопутствующие опухоли гипофиза и надпочечников [5, 6, 8, 10, 15—17, 19]. Мы представляем больную МРЩЖ, у которой через 11 лет после манифестации МРЩЖ развилась картина гиперкортицизма.

Больная У., 1976 года рождения, впервые поступила в клинику Медицинского радиологического научного центра (МРНЦ) РАМН в 1999 г. Из анамнеза выяснилось, что в 1991 г. было выявлено узловое образование в щитовидной железе (ЩЖ). В декабре 1998 г. при цитологическом исследовании диагностирован рак ЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи. На первом этапе лечения была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в дозе 40 Гр на зону первичного очага и регионарного лимфоколлектора слева, затем выполнены тиреоидэктомия, операция типа Крайля слева. При гистологическом исследовании выявили низкодифференцированный рак ЩЖ, после чего больную направили в МРНЦ РАМН.

При пересмотре в МРНЦ РАМН готовых гистологических препаратов и после проведения иммуногистохимического исследования был диагностирован МРЩЖ, состоящий из кальцитонинпродуцирующих клеток, с метастазами в лимфатические узлы шеи и наличием фокусов опухоли в окружающей клетчатке за пределами ЩЖ.

При поступлении в клинику (20.04.99) у больной был повышен уровень сывороточного кальция (ТКТ) до 2176 (0—12) пг/мл и РЭА до 47,5 (0—3,5) нг/мл. При УЗИ выявлено увеличение паратрахеальных и паравазальных лимфатических узлов шеи справа. При компьютерной томографии (КТ) обнаружено объемное образование в средостении. Больной провели футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи справа, стернотомию и удаление лимфатических узлов средостения. При гистологическом исследовании подтверждены метастазы МРЩЖ в паратрахеальные и паравазальные лимфатические узлы шеи, лимфатические узлы средостения, комплексы МРЩЖ в фиброзной и жировой ткани.

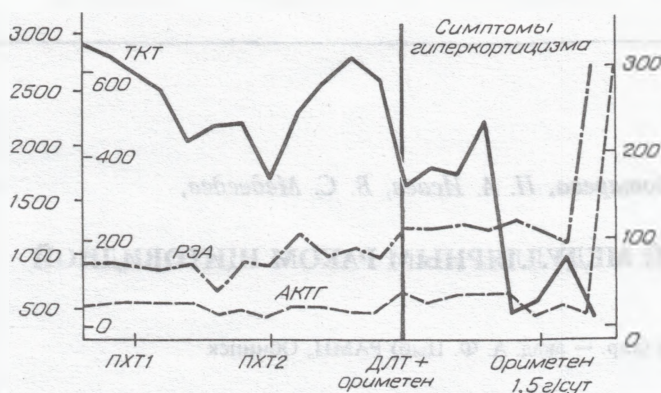
При последующем наблюдении у больной трижды выявляли рецидив заболевания в ложе ЩЖ и

метастазы в лимфатические узлы шеи, по поводу чего ее дважды оперировали и провели курс полихимиотерапии (ПХТ) с использованием винорельбина 30 мг/м<sup>2</sup> и гемзара 1,5 г/м<sup>2</sup>. На фоне ПХТ отмечено прогрессирование заболевания (увеличились размеры и число лимфатических узлов шеи, появилось образование в средостении размером 42 мм), в связи с чем изменили схему ПХТ (заведос 10 мг/м<sup>2</sup>, дакарбозин 200 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 250 мг/м<sup>2</sup>).

После завершения последнего курса ПХТ отмечено уменьшение размеров метастазов, однако концентрации ТКТ (2789,2 пг/мл) и РЭА (95,36 нг/мл) нарастали. Тогда же появились гирсутизм и нарушение менструального цикла (аменорея). При исследовании уровня пролактина, гонадотропинов и половых гормонов выявлено лишь умеренное повышение уровня тестостерона до 5,1 (0—3,7) нмоль/л.

При обследовании через полгода (13.01.03) у больной отметили изменение внешности по кушингоидному типу (перераспределение жировой клетчатки, "матронизм", множественные бордовые стрии на коже внутренней поверхности голеней, плеч, подмышечной и поясничной области, гиперпигментация, гирсутизм), пустулезную сыпь на коже лица, спины и наружной поверхности рук. Пациентка предъявляла жалобы на выраженную мышечную слабость, головные боли, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. При лабораторном исследовании выявлены гипокалиемия (3,0 ммоль/л), гипергликемия (6,2 ммоль/л), лимфопения (4%) и нейтрофилез (86%). Экскреция кортизола в мочой составила 1384,6 (38—208) нмоль/сут, концентрация сывороточного кортизола — 1974,2 (260—720) нмоль/л, тестостерона — 14,4 (0—3,7) нмоль/л, АКТГ — 76,57 (10—50) пг/мл, альдостерона — 101,83 (34—273) пг/мл, ТКТ — 1594 пг/мл, РЭА — 110 нг/мл. При УЗИ визуализировались увеличенные паравазальные лимфатические узлы слева и образование в яремной вырезке. При КТ выявлено увеличение размеров метастатического узла в средостении до 67 мм. При КТ головного мозга, прицельно области турецкого седла данных, свидетельствующих об опухоли гипофиза, не получено. Увеличения надпочечников при КТ не выявлено. С учетом анамнеза заболевания и данных обследования было высказано предположение об эктопической секреции АКТГ опухолевой тканью. Для проверки данной гипотезы выполнено иммуногистохимическое исследование ранее удаленных мета-





Концентрация ТКТ, РЭА и АКТГ в сыворотке крови на протяжении курса лечения.

По осям ординат: слева — концентрации ТКТ и АКТГ (в пг/мл), справа — концентрация РЭА (в нг/мл); По оси абсцисс — лечебные мероприятия. Тройной вертикальной линией указан момент появления симптомов гиперкортицизма. ПХТ1 — химиотерапия с использованием винорельбина 30 мг/м<sup>2</sup> и гемзара 1,5 г/м<sup>2</sup>, ПХТ2 — химиотерапии с использованием эвандоса 10 мг/м<sup>2</sup>, дакарбозина 200 мг/м<sup>2</sup> и 5-фторурацила 250 мг/м<sup>2</sup>. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия на область средостения.

стазов МРЩЖ с использованием антител к АКТГ (Goat Anti-Rabbit BSP kit, ICN). Реакция с антителами к АКТГ была положительной.

Для коррекции метаболических нарушений больной был назначен блокатор стероидогенеза аминоклутетимид (ориметен, "Novartis Pharma") в дозе 1,5 г/сут. На фоне терапии ориметеном отмечено улучшение самочувствия, уменьшение мышечной слабости, снижение массы тела на 5 кг, нормализация АД и биохимических показателей. Экскреция кортизола с мочой снизилась до 651,7 нмоль/сут. Учитывая категорический отказ больной от хирургического лечения, с паллиативной целью решено было провести ДЛТ на область максимального опухолевого образования в передне-верхнем средостении в суммарной очаговой дозе 50 Гр.

На фоне проведения ДЛТ у больной отмечено появление новых стрий и ухудшение самочувствия. При исследовании уровня кортизола, АКТГ и тестостерона отмечено увеличение всех показателей (содержание кортизола сыворотки 2309,6 нмоль/л, мочи — 4161,9 нмоль/сут, АКТГ — 94,7 пг/мл, тестостерона — 15,85 нмоль/л). Учитывая отсутствие данных о прогрессировании процесса (по данным УЗИ и КТ), было предположено, что усугубление клиники гиперкортицизма связано с распадом опухоли и выбросом в кровяное русло большого количества АКТГ.

При контрольном обследовании через 3 мес после завершения ДЛТ больная отметила улучшение самочувствия. Степень выраженности клинических симптомов гиперкортицизма уменьшилась, нормализовались биохимические показатели. Экскреция кортизола снизилась до 296,4 нмоль/сут, концентрация сывороточного кортизола — до 760,3 нмоль/л, тестостерона — до 8,8 нмоль/л (на фоне приема аминоклутетимида 1,5 г/сут). Со стороны МРЩЖ отмечена стабилизация процесса. Однако через 3 мес (22.09.03) вновь отмечено прогрессирование заболевания: появились новые метастазы в подключичные и подмышечные лимфатические узлы слева (ТКТ 469,6 пг/мл, РЭА 324,02 нг/мл).

Клинические симптомы гиперкортицизма оставались стабильными, хотя уровень АКТГ, кортизола и тестостерона повысился (экскреция кортизола 3788,8 нмоль/сут, сывороточный АКТГ — 658,3 пг/мл, тестостерон — 19,93 нмоль/л).

Из приведенного описания клинического случая можно сделать заключение о том, что заболевание у больной было выявлено на поздней стадии, через 7 лет после первого обнаружения опухолевого образования при УЗИ. Распространенность МРЩЖ на момент постановки диагноза (обширное метастазирование с очагами отсева опухоли в фиброзной и жировой ткани), а также предшествующее облучение шеи, способствующее развитию фиброзных изменений мягких тканей шеи, не позволили выполнить радикальное хирургическое лечение. Высокий уровень ТКТ, а также постепенное нарастание уровня РЭА и увеличение размеров метастаза в средостении свидетельствовали о том, что, несмотря на все попытки хирургического и химиотерапевтического воздействия на опухоль и ее метастазы, заболевание прогрессировало. Иммуногистохимическое исследование показало, что уже удаленные при первичной операции метастазы МРЩЖ секретируют АКТГ, однако клинические проявления синдрома появились лишь через 11 лет от начала заболевания.

По данным M. Uribe, D. Goltsman, от 20 до 100% медуллярных карцином секретируют АКТГ [4, 18], однако лишь 2–3% всего синтезируемого АКТГ обладает биологической активностью [11], что может объяснить редкость развития гиперкортицизма у больных МРЩЖ. Большинство описанных в литературе случаев АКТГ/КРГ-эктопированного синдрома у больных МРЩЖ возникало при прогрессировании заболевания, часто при наличии отдаленных метастазов, и развивалось через многие годы после удаления опухоли ЩЖ [5, 7, 8, 19]. Однако имеются единичные сообщения о развитии синдрома Кушинга у больных МРЩЖ без метастатического поражения, когда удаление первичной опухоли приводило к полному исчезновению симптомов [17]. В нашем случае клинические проявления АКТГ-эктопированного синдрома появились у больной при прогрессировании заболевания, хотя отдаленных метастазов при обследовании не выявлено. Однако не совсем понятно, почему на фоне повышения уровня РЭА и АКТГ происходило относительное снижение уровня ТКТ с 2586 до 469,6 пг/мл (см. рисунок). Если предположить, что прогрессирование заболевания связано с потерей дифференцировки опухоли [12, 13], то почему при снижении способности синтезировать ТКТ опухоль приобретала способность в повышенных количествах синтезировать биологически активный АКТГ? Известно, что ТКТ и АКТГ синтезируются в одних и тех же клетках МРЩЖ [4, 5], однако их секреция регулируется различными путями [14]. Как повлияла ПХТ на смену дифференцировки опухоли у данной больной, остается вопросом. J. Jolivet и соавт. показали, что в медуллярной карциноме существует несколько линий клеток: одни секретируют только ТКТ, другие — ТКТ и АКТГ [6]. Если принять во внимание данный факт, то можно предположить, что ПХТ могла подавить од-



ну из клеточных линий, в частности секретирующую только ТКТ, тогда как другие клетки, секретирующие ТКТ и АКТГ, продолжали активно функционировать. Существует также гипотеза, согласно которой в процессе патоморфоза опухоли образуются более мутантные клетки, обладающие разнообразными фенотипическими характеристиками, и некоторые лечебные мероприятия, в частности ПХТ, могут ускорять этот процесс [9].

Лечение больных с АКТГ-эктопированным синдромом при распространенных опухолях представляет собой особую проблему, так как полное удаление источника продукции АКТГ в этом случае невозможно. Большинство авторов предлагают в такой ситуации назначать ингибиторы стероидогенеза (аминоглютетимид, метирапон, кетоканазол) или блокаторы рецепторов глюкокортикоидов (мифепристон), а при их неэффективности произвести двустороннюю адреналэктомию, так как даже при наличии отдаленных метастазов больные МРЩЖ с синдромом Кушинга при коррекции симптомов гиперкортицизма могут жить еще многие годы [1–3, 7, 8, 19]. Альтернативными методами паллиативного лечения таких больных являются ДЛТ и ПХТ. Из немногочисленных публикаций, посвященных применению ПХТ у больных МРЩЖ с синдромом Кушинга, мы нашли только 1 сообщение об удачном применении адриамицина и цисплатина, которое привело к исчезновению симптомов гиперкортицизма [6]. Однако авторы высказывают сомнение в том, что именно ПХТ оказала лечебное действие, так как не исключена возможность дальнейшего прогрессирования МРЩЖ с полной потерей дифференцировки опухоли (в частности, потерей способности синтезировать АКТГ).

В нашем случае пациентка отказалась от предложенной операции по удалению надпочечников и опухоли в средостении, которая, по всей вероятности, являлась основным источником секреции АКТГ. Назначенные в больших дозах блокаторы стероидогенеза не позволили полностью ликвидировать симптомы гиперкортицизма. Применение сочетанной терапии (ДЛТ на область метастаза в средостении и аминоглютетимида) стабилизировало клинические симптомы гиперкортицизма, но не приостановило прогрессирования МРЩЖ.

Таким образом, представленный выше клинический случай продемонстрировал возможность развития синдрома Кушинга у больных МРЩЖ при прогрессировании заболевания, а также трудности ведения данной группы больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anisiewicz J. P., Young W. F. Jr., Thompson G. B. et al. // *Wld J. Surg.* — 201. — Vol. 25, N 7. — P. 934–940.
2. Blunt S. B., Pirmohamed M., Chatterjee V. K. et al. // *Postgrad. Med. J.* — 1989. — Vol. 65, N 766. — P. 575–579.
3. Chu J. W., Matthias D. F., Belanoff J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3568–3573.
4. Goltsman D., Huang S. N., Brown C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 49. — P. 364–369.
5. Hijazi Y. M., Nieman L. K., Medeiros L. J. // *Hum. Pathol.* — 1992. — Vol. 23, N 5. — P. 592–596.
6. Jolivet J., Beauregard H., Somma M., Band P. R. // *Cancer.* — 1980. — Vol. 46, N 12. — P. 2667–2670.
7. Mure A., Gicquel C., Abdelmoumene N. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1995. — Vol. 18, N 3. — P. 180–185.
8. Nemec J., Vana S., Zeman V. et al. // *Endokrinologie.* — 1980. — Bd 75, N 2. — S. 205–215.
9. Nowell P. C. // *Science.* — 1976. — Vol. 194. — P. 23–28.
10. Nunes A. B., Ezabella M. C., Pereira A. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5658–5661.
11. Oosterom R., Verleun T., Bruining H. A. et al. // *Acta Endocrinol.* — 1986. — Vol. 113. — P. 65–72.
12. Osaka M., Soga J., Tamiya Y., Suzuki T. // *Surg. Today.* — 1999. — Vol. 29, N 11. — P. 1189–1194.
13. Ruppert J. M., Eggleston J. C., deBustros A., Baylin S. B. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1986. — Vol. 10, N 7. — P. 513–518.
14. Shimatsu A., Kato Y., Tanaka I. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1983. — Vol. 18, N 2. — P. 119–125.
15. Smallridge R. C., Bourne K., Van Heerden J. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4565–4568.
16. Tagliabue M., Pagani A., Palestini N. et al. // *Panminerva Med.* — 1996. — Vol. 38, N 1. — P. 41–44.
17. Tourniaire J., Rebattu B., Conte-Devolx B. et al. // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 1988. — Vol. 49, N 1. — P. 61–67.
18. Uribe M., Grimes M., Fenoglio-Preiser C. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1985. — Vol. 9. — P. 577–594.
19. von Mach M. A., Kann P., Piepkorn B. et al. // *Dtsch. Med. Wschr.* — 2002. — Bd 127, N 16. — S. 850–852.

Поступила 11.03.04



## ◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.831.45-02:613.863]-008.9-074-092.9

Д. А. Сибаров<sup>1</sup>, Р. И. Коваленко<sup>1</sup>, С. В. Шатик<sup>2</sup>, А. Д. Ноздрачев<sup>3</sup>**ИНДОЛЬНЫЕ И ОЛИГОПЕПТИДНЫЕ ФРАКЦИИ ТКАНИ ЭПИФИЗА КРЫСЫ ПРИ ОСМОТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ**

Кафедра общей физиологии (зав. — акад. А. Д. Ноздрачев) Санкт-Петербургского государственного университета<sup>1</sup>, лаборатория нейробиологии интегративных функций мозга (зав. — проф. В. М. Клименко) Института экспериментальной медицины РАМН<sup>2</sup>, лаборатория физиологии рецепции Института физиологии им. И. П. Павлова РАН<sup>3</sup>

*Рассматривается пептидообразование в эпифизе в светлое время суток, когда метаболическая активность пинеалоцитов, связанная с синтезом индоламинов (мелатонина), невелика, и изменения секреции железой других веществ, в частности пептидной природы, выходят на первый план. Высокая стрессозащитная активность пептидных гормонов эпифиза и успешный опыт их клинического применения делают весьма перспективным исследование вовлечения эпифиза наряду с гипоталамо-гипофизарной системой в общий адаптационный синдром. Проведено исследование пептидных экстрактов эпифиза интактных и подвергнутых 48-часовой водной и пищевой депривации крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. При стрессе обнаружено увеличение продукции железой серотонина, связываемое нами со снижением активности N-ацетилтрансферазы под действием кортикостерона, а также увеличение фракции гидрофильных высокомолекулярных пептидов. Кроме того, в эпифизе при стрессе зарегистрировано увеличение содержания вазопрессина, что, вероятно, может иметь регуляторное значение.*

**Ключевые слова:** эпифиз, стресс, пептиды, мелатонин, серотонин.

*The paper deals with peptide formation in the epiphysis during daylight hours when the metabolic activity of pinealocytes, which is associated with the synthesis of indolamines (melatonin), is not high, and the changes in this gland's secretion of other agents, particularly those of peptide nature are in the foreground. The high stress-protective activity of epiphyseal peptide hormones and the successful experience in their clinical use made a study of the involvement of the epiphysis, along with the hypothalamopituitary system, into the common adaptation syndrome highly promising. The epiphyseal peptide extracts from intact rats and from the rats exposed to 48-hour water and food deprivation were studied, by using high performance liquid chromatography. Under stress, there was a higher epiphyseal serotonin production, which was associated by the authors with the corticosterone-induced decrease in the activity of N-acetyl transferase, as well as an increase in the fraction of high molecular-weight peptides. Moreover, the elevated levels of vasopressin were recorded in the epiphysis under stress, which is likely to be of regulatory value.*

**Key words:** epiphysis, stress, peptides, melatonin, serotonin.

Гормонам эпифиза посвящено множество научных публикаций, однако большинство из них касается мелатонина, максимум секреции которого наблюдается в темное время суток. В литературе преобладает мнение о том, что эпифиз активно секретирует гормоны только ночью, а в светлое время его активность незначительна. Если судить только по мелатонину, то такая точка зрения могла бы быть справедливой, однако эпифиз секретирует в кровь и другие вещества, среди которых особый интерес в силу их высокой биологической активности представляют пептиды [9, 11]. Несмотря на успешное применение в клинике пептидных препаратов эпифиза, в частности эпителина, для коррекции иммунных, онкологических и эндокринных патологий [9], пептидам по сравнению с мелатонином посвящено непропорционально мало работ. Чрезвычайно скудны сведения о циркадном ритмике их секреции. Именно поэтому весьма актуально изучение пептидообразования в железе в светлое время суток, когда метаболическая активность пинеалоцитов, связанная с синтезом индоламинов (мелатонина), невелика, и изменения секреции пептидных гормонов и серотонина выходят на первый план.

Эпифиз наряду с гипоталамо-гипофизарным комплексом вовлекается в формирование множественных адаптационных ответов организма на

стрессовое воздействие, главным образом за счет влияний со стороны верхнего шейного симпатического ганглия и ЦНС в I фазу общего адаптационного синдрома и за счет действия кортикотропина во II его фазу [1]. Показано, что под влиянием страха, шума, вибрации, иммобилизации, гипергликемии, отсадки потомства у лактирующих животных, принудительного купания в холодной воде, а также множества других экстремальных воздействий усиливается продукция эпифизом мелатонина и веществ пептидной природы [2, 3]. Многие эффекты гормонов эпифиза проявляются только при стрессе и выражаются в противодействии стрессорным повреждениям. Как известно, удаление эпифиза мало сказывается на жизнеспособности организма, но только до тех пор, пока последний не подвергается какому-либо стрессовому воздействию. На основании этих данных высказано предположение о том, что эпифиз обеспечивает включение стрессреализующих и стресслимитирующих механизмов, а в норме его регуляторные влияния на организм невелики [1].

Химическая структура большинства пептидов эпифиза не установлена. К идентифицированным, частично очищенным пептидам железы относятся антигонадотропин (2 и 10 кД), вазотонин, окситоцин и вазопрессин. Пептидный фактор 1200 Д, выделенный из эпифиза, специфически регулирует



транскрипцию ДНК в клетках [14]. Вещества белковой и пептидной природы, секретируемые пинеалоцитами в ответ на некоторые экстремальные воздействия, возможно, также участвуют в формировании стрессовой реакции организма. Известно, что пептидный препарат эпифиза кринофизин предотвращает гипергликемию, вызываемую введением норадреналина [12]. Инъекции пептидного препарата эпиталамина сопровождалась антистрессорными эффектами [2, 8].

Существование цитомединов — класса пептидных биорегуляторов, осуществляющих связь между малыми группами клеток и оказывающих значительное влияние на их специфическую активность, было показано довольно давно [5, 6, 9]. Цитомедины переносят от клетки к клетке определенную информацию, содержащуюся в последовательности аминокислот и конформационных модификаций. Наибольший эффект цитомедины дают в тканях того органа, из которого они выделены [4]. Тимус и эпифиз были первыми органами, из которых выделены фракции низкомолекулярных регуляторных пептидов, обладающих высокой биологической активностью. Следует отметить, что короткие фрагменты, состоящие из 3—4 аминокислотных остатков, нередко оказываются более активными, чем исходные соединения. Не исключено, что цитомедины, образуемые в организме или введенные извне, подвергаются процессингу, в результате которого от суммарного комплекса полипептидов отщепляются фрагменты, состоящие из нескольких аминокислотных остатков и осуществляющие в данный момент необходимые регуляторные функции [4].

В связи с высокой биологической активностью пептидов эпифиза и зависимостью их синтеза от условий среды представлялось интересным изучение гормональных систем саморегуляции эпифиза при стрессе.

## Материалы и методы

В опытах использовали 5 интактных крыс (контроль) и 5 крыс, подвергнутых 48-часовой водной и пищевой депривации (опыт). Животных декапитировали и извлекали эпифиз, который немедленно помещали в микропробирку, наполненную жидким азотом. Вся процедура занимала не более 1 мин. Замороженную эпифизарную ткань хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до использования.

Для получения олигопептидной фракции эпифизы помещали в микропробирку, содержащую 200 мкл 0,1 н. соляной кислоты, нагретой до  $95^{\circ}\text{C}$  на водяной бане, инкубировали при этой температуре 10 мин, охлаждали, гомогенизировали с помощью петлевого гомогенизатора, вращаемого со скоростью 10 000 об/мин, в течение 1 мин. Гомогенат обрабатывали ультразвуком 10 мин, инкубировали при  $4^{\circ}\text{C}$  1 ч, центрифугировали при 8000 об/мин 30 мин, собирали супернатант. Супернатант нейтрализовали до pH 7,0 2М раствором гидроксида калия, замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  10 мин для полного выпадения всех нерастворимых веществ в осадок и после оттаивания снова центрифугировали при 8000 об/мин 10 мин. Супернатант собирали и под-

вергали депротеинизации путем добавления ацетонитрила до концентрации 60 об.%, инкубировали при  $85^{\circ}\text{C}$  1 мин, замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  10 мин для полного выпадения всех нерастворимых веществ в осадок и после нагревания до комнатной температуры снова центрифугировали при 8000 об/мин 10 мин. Супернатант отделяли и выпаривали в токе теплого азота при  $40^{\circ}\text{C}$  до объема, приблизительно в 2 раза меньше первоначального объема экстракта. Затем объем экстракта доводили бидистиллированной водой до объема первоначального экстракта, центрифугировали при 3000 об/мин 5 мин.

Полученный депротеинизированный экстракт использовали для анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографическая система включала в себя 2 насоса высокого давления БПЖ-71 и программирующее устройство САА-08 жидкостного хроматографа "Цвет 3110", динамический и статический смесители ("Amicon"), петлевой инжектор Rheodyne 7125, предколонку  $2 \times 7$  мм с сорбентом сепарон С-18 5 мкм, хроматографическую колонку  $3 \times 150$  мм с тем же сорбентом, фотометрический детектор Uvi-sord S11 (LKB) и компьютеризованную систему сбора и анализа хроматографических данных на базе IBM PC 486 с программным пакетом "Мульти-хром v1.39". Для анализа вводили пробу ультрафильтрата объемом 10—150 мкл и хроматографировали в градиентном режиме со скоростью подачи элюента 320 мкл/мин. Стартовый элюент А — раствор однозамещенного фосфата натрия концентрацией 50 мМ с добавлением 0,15 об. % ортофосфорной кислоты; финишный элюент Б — элюент А с добавлением 50 об. % ацетонитрила.

1 с, 10% элюента Б; 7200 с (2 ч), 80% элюента Б.

Оптическую плотность регистрировали при длине волны 206 нм. После анализа колонку кондиционировали при стартовых условиях в течение 20 мин. Для идентификации пиков хроматограммы использовали стандарты мелатонина, серотонина, окситоцина, вазопрессина, вазотоцина, эпиталона.

## Результаты и их обсуждение

Данные о значительном усилении образования секреторного материала пинеалоцитами при осмотическом стрессе, полученные нами гистологическими методами [3], характеризуют только факт накопления секреторного материала и в меньшей степени — его состав. Результаты электрофизиологических экспериментов также свидетельствовали об активации секреторной активности пинеалоцитов при стрессе [7]. В связи с этим было предпринято исследование индольных и олигопептидных фракций эпифиза методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

При изучении экстрактов эпифиза контрольных крыс и животных, подвергнутых 48-часовой водной и пищевой депривации, выявлено изменение продукции пинеалоцитами серотонина и мелатонина под действием осмотического стресса. В эпифизе крыс при стрессе обнаружено приблизительно двукратное увеличение содержания серотонина (см. таблицу) при трехкратном снижении содержания мелатонина по сравнению с контролем, что



## Содержание гормонов в эпифизе крыс (в моль/эпифиз)

Условия опыта	Вазотоцин	Окситоцин	Вазопрессин	Серотонин	Мелатонин
Контроль	$1,93 \cdot 10^{-11}$	$0,16 \cdot 10^{-11}$	$0,073 \cdot 10^{-11}$	$0,17 \cdot 10^{-11}$	$0,0048 \cdot 10^{-11}$
Стресс	$1,45 \cdot 10^{-11}$	$0,21 \cdot 10^{-11}$	$0,011 \cdot 10^{-11}$	$0,5 \cdot 10^{-11}$	$0,003 \cdot 10^{-11}$

указывает на снижение активности N-ацетилтрансферазы. Причиной таких изменений, скорее всего, является тормозящее действие кортикостерона, уровень которого в крови значительно возрастает во II фазу общего адаптационного синдрома, на связывание норадреналина с  $\beta$ -адренорецепторами и, таким образом, на путь превращения серотонина в мелатонин. Не исключено, что повышение содержания серотонина в эпифизе сопровождается также его секрецией в кровяное русло, однако это требует дополнительной экспериментальной проверки.

Незначительное содержание в эпифизе мелатонина на фоне активных секреторных процессов при осмотическом стрессе свидетельствует о том, что в дневное время эпифиз также вовлекается в стрессорный ответ, но секретирует в кровь не мелатонин, а другие гормоны пептидной природы и серотонин.

Нами обнаружено значительное увеличение фракции гидрофильных высокомолекулярных пептидов (несколько килодальтон) в экстракте эпифиза при осмотическом стрессе. Вероятно, именно эта фракция составляет основной объем гранул с пептидным содержимым, накопление которых при осмотическом стрессе зарегистрировано в пинеалоцитах методами электронной и световой микроскопии. Кроме того, в эпифизе при осмотическом стрессе зарегистрировано 3,5-кратное увеличение содержания вазопрессина по сравнению с контролем. Достоверных изменений содержания окситоцина или вазотоцина зарегистрировать не удалось.

Наиболее существенными источниками вазопрессина в эпифизе могут быть нервные терминалы из паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, а также поступление гормона из плазмы крови. Это выглядит правдоподобным, поскольку при осмотическом стрессе наблюдается усиление продукции вазопрессина гипоталамо-гипофизарной системой и увеличение его концентрации в плазме крови [10]. Повышение концентрации вазопрессина в эпифизе при осмотическом стрессе, вероятно, может иметь регуляторное значение и требует дальнейшего изучения. Незначительные изменения содержания в эпифизе при стрессе окситоцина и вазотоцина могут быть связаны с циркадной ритмикой этих гормонов. В частности, пик наибольшей секреции вазотоцина

эпифизом приходится на ночные, а не на дневные часы [13].

## Выводы

1. Активная секреция эпифизом пептидных гормонов при таком хроническом виде стресса, как осмотический, скорее всего, носит адаптивный характер, поскольку пептиды эпифиза препятствуют таким цитотоксическим процессам, как образование свободных радикалов, апоптоз, стрессорная иммунодепрессия.

2. Торможение при осмотическом стрессе синтеза пинеалоцитами мелатонина, адаптогенные свойства которого также хорошо известны, по-видимому, определяется характерным для светлого времени суток дефицитом симпатической стимуляции железы, а также длительным избытком кортикостерона в крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н. // Рос. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 1—13.
2. Арушанян Э. Б., Арушанян Л. Г., Элькебян К. С. // Успехи физиол. наук. — 1993. — Т. 24, № 4. — С. 12—23.
3. Коваленко Р. И., Сибаров Д. А., Павленко И. Н. и др. // Рос. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 87—93.
4. Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб., 1998.
5. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Докл. АН СССР. — 1981. — Т. 261, № 1. — С. 235—239.
6. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. // Успехи соврем. биол. — 1983. — Т. 96, вып. 3 (6). — С. 339—352.
7. Сибаров Д. А., Коваленко Р. И., Ноздрачев А. Д. // Рос. физиол. журн. — 2000. — Т. 86, № 8. — С. 1049—1052.
8. Слепушкин В. Д., Пашинский В. Г. Эпифиз и адаптация организма. — Томск, 1982.
9. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. — СПб.
10. Aguilera G., Lightman S. L., Kiss A. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 132, N 1. — P. 241—248.
11. Lukaszyk A., Reiter R. J. // Am. J. Anat. — 1975. — Vol. 143, N 4. — P. 451—464.
12. Nanu L., Ionescu V., Marcean-Petrescu R. // Endocrinologie. — 1978. — Vol. 16, N 1. — P. 11—14.
13. Pavel S. // J. Neural Transmiss. — 1978. — Vol. 13, N 1. — P. 135—155.
14. Petrelli C., Moretti P., Petrelli F., Barra D. // Ital. J. Biochem. — 1992. — Vol. 41, N 3. — P. 170—182.

Поступила 11.06.03



© Т. С. ПРОНИНА, Л. А. ШИТОВ, 2004

УДК 612.44/.45.018.84

Т. С. Пронина, Л. А. Шитов

## ЦИРКАДИАННЫЙ РИТМ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛЫХ СОБАК И ЩЕНКОВ

Институт возрастной физиологии РАО, Москва

Исследовали концентрацию кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина в крови взрослых собак и 3-месячных щенков каждые 2 ч на протяжении 32 ч. Показано, что циркадианный ритм этих гормонов у 2 возрастных групп животных различается по среднесуточному уровню, амплитуде колебаний и времени акрофаз. Результаты работы свидетельствуют об изменении суточного хронотипа с возрастом.

Ключевые слова: циркадианный ритм, возраст животных, кортизол, альдостерон, тироксин, трийодтиронин.

The blood concentrations of cortisol, aldosterone, thyroxine, triiodothyronine were studied in adult dogs and 3-month puppies every 2 hours during 32 hours. The circadian variation of these hormones was shown to differ in the mean daily level, the amplitude of variations, and the time of acrophases in two age groups of animals. The findings suggest that the diurnal chronotype changes with age.

Key words: circadian variation, animals' age, cortisol, aldosterone, thyroxine, triiodothyronine.

Имеются убедительные доказательства того, что суточные ритмы являются эндогенными, генетически запрограммированными. Тем не менее отчетливая суточная ритмичность появляется в онтогенезе у животных не сразу, а проходит этапы постепенного формирования. Сроки появления суточных ритмов различаются в зависимости от вида животного и изучаемой функции [1—4]. Становление циркадианных биоритмов в онтогенезе, вероятно, прежде всего связано с созреванием морфофункциональной организации соответствующей системы органа [9, 10]. Суточные колебания функциональной активности эндокринной системы играют ведущую роль во временной координации всего многообразия циклических процессов, протекающих в организме. Околосуточной (циркадианной) периодичности гормонов посвящено достаточно большое количество исследований [3, 6, 7]. Однако взаимосвязь временной организации с возрастом организма недостаточно изучена. Задачей настоящего исследования было выявление возрастных особенностей структуры циркадианного ритма гормонов надпочечников и щитовидной железы у собак 2 возрастных групп.

## Материалы и методы

У 6 взрослых беспородных собак-самцов и 5 щенков в возрасте 3 мес одного помета каждые 2 ч из бедренной вены брали небольшое количество крови (взрослые животные находились в станке, а щенки — на обычном, свободном режиме). В плазме крови каждого образца определяли уровень 4 гормонов: кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина. Гормоны тестировали радиоиммунологическим методом; концентрацию кортизола, альдостерона и трийодтиронина представляли в нг/мл, тироксина — в мкг/дл.

Среднесуточный уровень гормонов определяли, суммируя все данные от каждого животного по 2 возрастным группам; амплитуду циркадианного ритма рассчитывали как абсолютную величину отклонения от среднего уровня ( $A/2$ ) у каждого жи-

вотного и как процент отклонения от среднего уровня.

Для каждого животного была построена графическая кривая циркадианного ритма по каждому гормону и определено время индивидуальной акрофазы.

Статистическую обработку результатов и определение достоверности различия проводили с использованием критерия Стьюдента.

## Результаты

Проведено исследование следующих хронопоказателей циркадианного ритма гормонов (кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина): среднесуточного уровня амплитуды ритма в абсолютных числах и в процентах от среднего уровня.

Из данных таблицы видно, что среднесуточный уровень кортизола у взрослых собак и щенков не различается, концентрация альдостерона в 3 раза больше у собак ( $p < 0,01$ ), уровень тироксина и трийодтиронина достоверно выше у щенков ( $p < 0,05$ ). Обращают на себя внимание индивидуальные различия этого хронопоказателя у взрослых животных: по кортизолу в 3 раза (6,9—23,8 нг/мл),

Средний уровень и амплитуда циркадианного ритма гормонов надпочечников и щитовидной железы у взрослых собак и щенков

Гормон	Средний уровень	Амплитуда	% амплитуды
	$M \pm m$		
Щенки			
Кортизол	18,1 ± 0,58 (17,5—19,0)	7,52 ± 0,47	41,5
Альдостерон	1,06 ± 0,06 (0,8—1,3)	0,80 ± 0,11	77,4
Тироксин	2,54 ± 0,10 (2,0—1,3)	1,24 ± 0,10	48,8
Трийодтиронин	1,79 ± 0,15 (1,3—3,2)	0,92 ± 0,05	51,4
Собаки			
Кортизол	16,8 ± 1,85 (6,9—23,8)	19,4 ± 3,5	115,5
Альдостерон	3,41 ± 0,20 (1,9—5,1)	1,93 ± 0,40	56,6
Тироксин	1,95 ± 0,23 (1,0—4,0)	1,48 ± 0,40	75,9
Трийодтиронин	1,40 ± 0,16 (0,4—3,0)	1,38 ± 0,37	97,9

П р и м е ч а н и е. В скобках — интервал индивидуальных различий среднесуточного уровня.



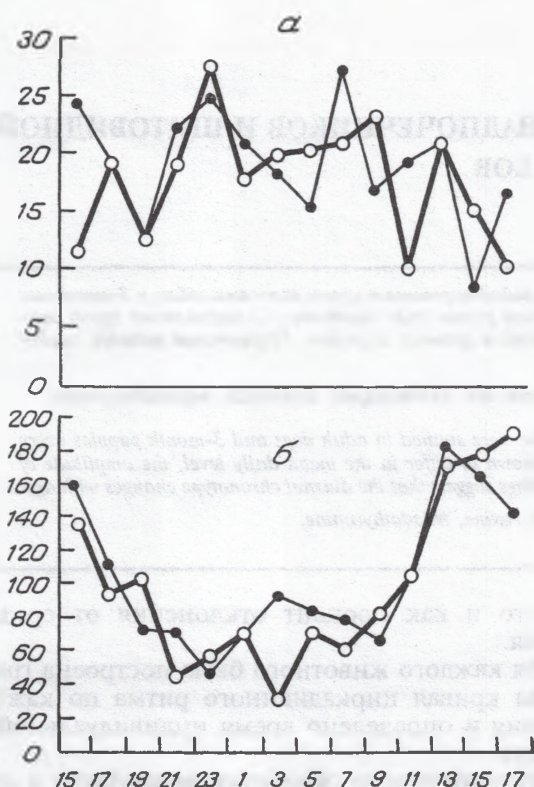


Рис. 1. Суточная динамика уровня кортизола (а) и альдостерона (б) в крови 2 щенков.

По осям ординат: а — уровень кортизола (в нг/мл); б — уровень альдостерона (в пг/мл); по осям абсцисс здесь и на рис. 2—4 — время суток (в ч).

по трийодтирону в 7 раз (0,4—3 мкг/дл). У щенков индивидуальные среднесуточные уровни кортизола и альдостерона различаются весьма незначительно, уровни гормонов щитовидной железы имеют большие индивидуальные различия, особенно уровень трийодтиронина (как и у взрослых животных).

Возрастное различие второго хронопоказателя циркадианного ритма — амплитуды (абсолютные величины) было отмечено при определении концентрации гормонов надпочечников: амплитуда кортизола почти в 2,6 раза, а альдостерона — в 2,4 раза больше у взрослых собак, чем у щенков ( $p < 0,01$ ). Амплитуда ритма гормонов щитовидной железы достоверно не различается у животных разного возраста.

Расчетная величина амплитуды в процентах от среднесуточного уровня дает возможность не только проследить взаимосвязь среднего уровня и величины колебаний, но и оценить степень лабильности ритма (степень адаптивной способности организма [8]) в исследуемый возрастной период. Из данных таблицы следует, что амплитуда кортизола у взрослых собак составляет 115,5%, тогда как у щенков она в 2,5 раза меньше и составляет 41,5%, при этом среднесуточные уровни гормона у собак разного возраста достоверно не различаются. Это свидетельствует о том, что суточные колебания глюкокортикоидной функции у взрослых животных более значимы, тем самым обеспечивается большая адаптивная способность организма. Амплитуда второго гормона надпочечников — альдо-

стерона, выраженная в процентах, у щенков выше в 1,4 раза, при этом среднесуточный уровень у них в 3 раза ниже, чем у собак. Следовательно, суточный ритм минералокортикоидной функции надпочечников у неполовозрелых животных более лабильный, характеризуется выраженным напряжением, что, по-видимому, обеспечивает оптимальное функционирование обменных процессов у животных раннего возраста.

Процент амплитуды циркадианного ритма гормонов щитовидной железы выше у взрослых животных (тироксина — в 1,5 раза, а трийодтиронина — в 1,9 раза), при этом средний уровень гормонов достоверно выше у щенков, что свидетельствует о больших адаптивных возможностях функционирования этой эндокринной железы у половозрелых животных.

Для выявления возрастных различий суточного ритма гормонов по времени акрофазы было проведено сравнение индивидуальных хронограмм у 2 групп животных.

В качестве примера представлена динамика концентрации гормонов у щенков (рис. 1, 2) и взрослых собак (рис. 3, 4). Видно, что время акрофаз разных гормонов у животных разного возраста различается. Так, ритм кортизола у взрослых животных четко выражен с акрофазой в 17—19 ч. Обращает на себя внимание вторичное повышение уровня кортизола в 1 ч. У щенков акрофаза кортизола не выявлена, но отмечены периодические 6—8-часовые (ультрадиантные) колебания. Циркадиантные колебания уровня альдостерона у взрослых животных синфазны с колебанием уровня кортизола, т. е. максимум концентрации имеет место в

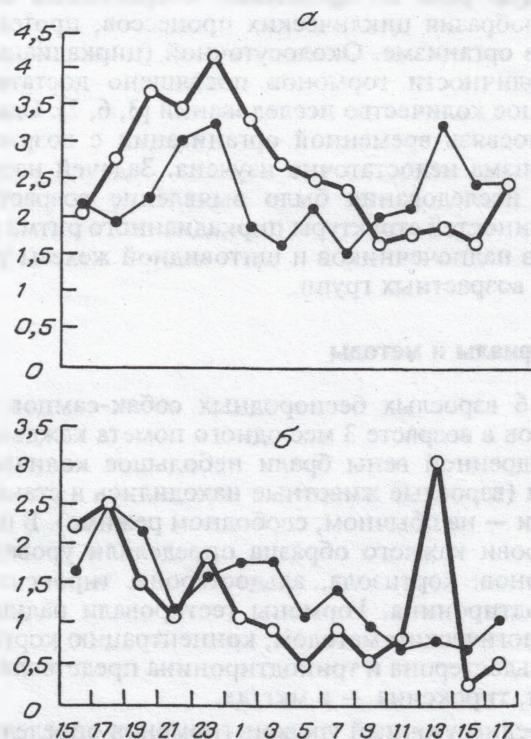


Рис. 2. Суточная динамика уровня тироксина (а) и трийодтиронина (б) в крови 2 щенков.

По осям ординат здесь и на рис. 4: а — уровень тироксина (в мкг/дл); б — уровень трийодтиронина (в нг/мл).



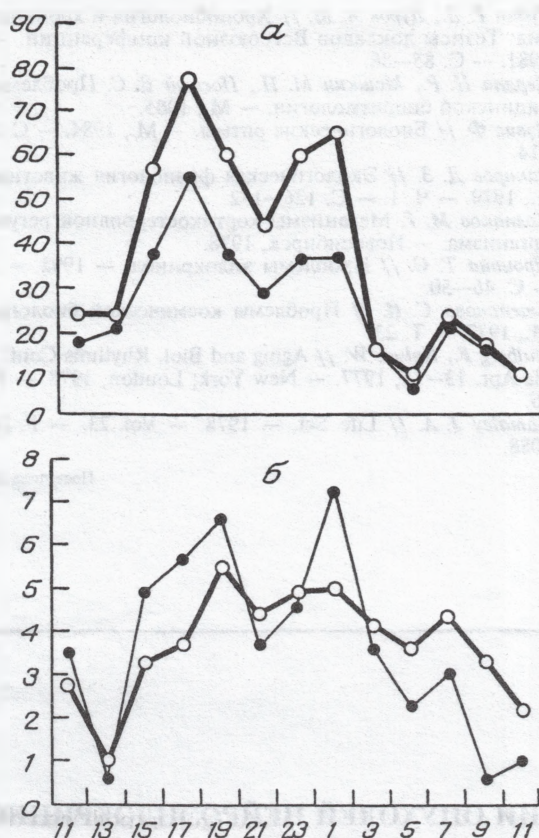


Рис. 3. Суточная динамика уровня кортизола (а) и альдостерона (б) в крови 2 взрослых собак.

По осям ординат: а — уровень кортизола (в нг/мл); б — уровень альдостерона (в нг/мл).

17—19 ч и в 1 ч. У щенков акрофазу наблюдали в 15—17 ч, т. е. на 2 ч раньше по сравнению со взрослыми животными, а в 1-й половине ночи зарегистрировано незначительное увеличение уровня гормона.

Динамика уровня тироксина и трийодтиронина у взрослых собак весьма сходна, однако время акрофазы отличается на 2 ч: максимальную концентрацию тироксина наблюдали в 17—19 ч, а трийодтиронина — в 15 ч (2-й пик уровня обоих гормонов щитовидной железы приходится на 3—5 ч).

У щенков акрофаза тироксина имеет место в 23 ч, т. е. на 5—7 ч позже, чем у взрослых собак. Максимальная концентрация трийодтиронина отмечена в 17—19 ч, т. е. также на 2—4 ч позже, чем у взрослых животных.

Таким образом, видно, что циркадианный ритм гормонов надпочечников и гормонов щитовидной железы различается и по времени акрофаз у животных разного возраста.

Известно, что в процессе онтогенеза формируется временная организация различных функций и состояний организма. Онтогенез каждой отдельной функции включает в себя появление и последующее изменение ее ритмичности. Возрастные изменения околосуточной активности некоторых физиологических систем состоят в постепенном увеличении амплитуды колебаний, увеличении фазы покоя и уменьшении фазы активности, урежении колебаний [1, 7]. Данные настоящей работы по

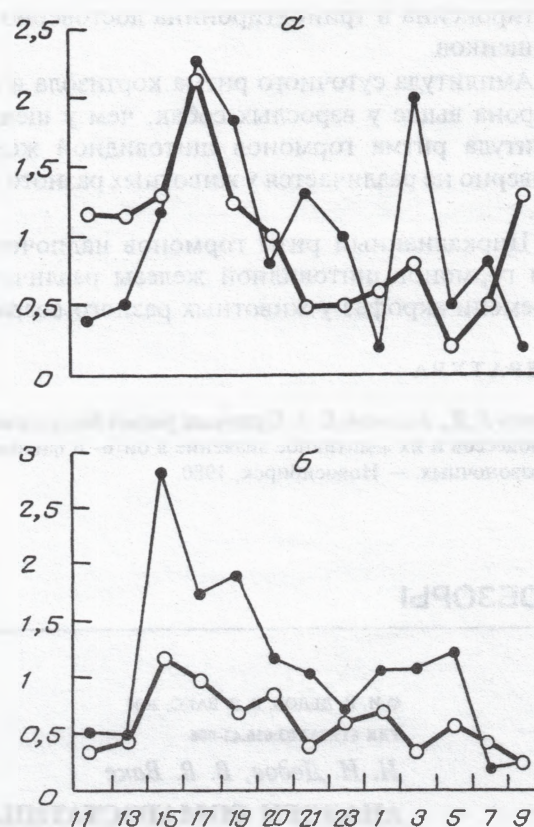


Рис. 4. Суточная динамика тироксина (а) и трийодтиронина (б) в крови 2 взрослых собак.

изучению суточного ритма гормонов у собак согласуются с результатами исследования возрастных изменений циркадианного ритма некоторых морфофункциональных показателей у крыс, у которых на ранних этапах постнатального онтогенеза наблюдается высокая доля ультрадианных составляющих (в нашем исследовании — ультрадианные колебания кортизола у щенков) [1].

По мнению Г. Д. Губина [1, 2], наиболее выраженное увеличение амплитуды циркадианных ритмов происходит в молодом и зрелом возрасте.

Результаты настоящего исследования показывают, что становление циркадианных гормональных ритмов в онтогенезе представляет собой сложный процесс. При этом с возрастом могут быть периоды, в которых наблюдается как увеличение, так и уменьшение среднесуточного уровня гормонов. Неоднозначно может меняться и амплитуда суточного ритма: она может либо увеличиваться, либо уменьшаться.

Таким образом, формирование циркадианного ритма активности надпочечников и щитовидной железы у животных связано с изменением всех хронопоказателей: среднепериодического уровня, амплитуды и фазы.

## Выводы

1. Среднесуточный уровень кортизола не различается у собак разного возраста, концентрация альдостерона в 3 раза больше у взрослых собак, уро-



вень тироксина и трийодтиронина достоверно выше у щенков.

2. Амплитуда суточного ритма кортизола и альдостерона выше у взрослых собак, чем у щенков. Амплитуда ритма гормонов щитовидной железы достоверно не различается у животных разного возраста.

3. Циркадианный ритм гормонов надпочечников и гормонов щитовидной железы различается по времени акрофаз у животных разного возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Губин Г. Д., Герловин Е. Т. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто- и филогенезе позвоночных. — Новосибирск, 1980.

2. Губин Г. Д., Дуров А. М. // Хронобиология и хронопатология: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. — М., 1981. — С. 85—86.
3. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М., 1985.
4. Дэвис Ф. // Биологические ритмы. — М., 1984. — С. 292—314.
5. Закиров Д. З. // Экологическая физиология животных. — Л., 1979. — Ч. 1. — С. 126—132.
6. Колпаков М. Г. Механизмы кортикостероидной регуляции организма. — Новосибирск, 1978.
7. Пронина Т. С. // Проблемы эндокринологии. — 1992. — № 5. — С. 46—50.
8. Степанова С. И. // Проблемы космической биологии. — М., 1977. — Т. 23.
9. Halberg F., Nelson W. // Aging and Biol. Rhythms Conf. Florida Apr. 13—15, 1977. — New York; London, 1978. — P. 5—56.
10. Ramaley J. A. // Life Sci. — 1978. — Vol. 23. — P. 2079—2088.

Поступила 20.06.03

#### ♦ ОБЗОРЫ

© И. И. ДЕДОВ, В. В. ВАКС, 2004

УДК 615.357.03:616.43-006

И. И. Дедов, В. В. Вакс

### АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

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

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биологии и функционального значения соматостатиновых рецепторов (pCCT) в различных опухолях человека. Наличие функциональных pCCT в опухолях имеет клиническое значение, включающее в себя возможность, во-первых, контролировать гормональную гиперсекрецию и соответствующую клиническую симптоматику с помощью лечения аналогами соматостатина (CCT); во-вторых, проводить CCT-сцинтиграфию, позволяющую *in vivo* устанавливать CCT-позитивные опухоли и их метастазы, и, в-третьих, осуществлять pCCT-целевую радиотерапию, используя меченные радиоактивными изотопами аналоги CCT [26].

Аналоги CCT связываются преимущественно с подтипом 2 pCCT и успешно контролируют гормональную гиперсекрецию у больных с акромегалией, опухолями островковых клеток поджелудочной железы и карциноидами, а также в некоторых случаях приводят к уменьшению объема опухоли или сдерживанию ее прогрессии. Возможности лечения опухолей нейроэндокринной системы (НЭО) современными аналогами CCT, доступными в настоящее время для практических врачей Российской Федерации, мы и рассмотрим в настоящей статье.

Гипоталамический фактор, регулирующий секрецию соматотропного гормона (СТГ), названный соматостатином, был описан в 1973 г. учеными из Калифорнии. CCT представляет собой цикличе-

ской формы полипептид, состоящий из 14 аминокислот (CCT-14), и является нейротрансмиттером в центральной нервной системе, а также нейрого르몬. CCT ингибирует многие физиологические реакции в разных органах аутокринным, паракринным и/или нейрональным путем. Действия CCT опосредуются специфическими рецепторами (pCCT), наличие которых продемонстрировано в различных областях головного мозга, передней доле гипофиза, эндокринной и экзокринной частях поджелудочной железы, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в тканях иммунной системы, а также во многих НЭО (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления pCCT в НЭО [1]

Опухоль	Частота выявления, %	Число опухолей, имеющих рецепторы/общее число опухолей
Гастронома	100	12/12
Глюкагонома	100	3/3
Мелкоклеточный рак легкого	100	34/34
Параганглиома	100	33/33
Карциноид	96	69/72
Нейробластома	89	8/9
Феохромоцитомы	86	12/14
Опухоли гипофиза	75	21/28
Медуллярная карцинома щитовидной железы	71	20/28
Инсулинома	61	14/23



Нейроэндокринная система включает в себя не только клетки передней доли гипофиза, но и С-клетки (парафолликулярные) щитовидной железы, хромоаффинные клетки (мозгового вещества надпочечников и симпатической нервной системы вне надпочечниковой локализации), клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, гастроэнтеро-нейроэндокринные и клетки дыхательного тракта. Это так называемые клетки специализированной, высокоорганизованной АПУД-системы (APUD — Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), концепция которой впервые была предложена Feyrter, а затем развита А. Pearse (1966): клетки этой системы разбросаны в теле человека, формируя сеть клеток с предположительно общим эмбриональным происхождением (нейроэктодермальный гребешок), структурными и функциональными особенностями. Все клетки АПУД-системы способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы — серотонин, гистамин и дофамин. Кроме того, любая клетка АПУД-системы способна секретировать пептидные гормоны.

Семейство G-протеинсвязывающих трансмембранных рССТ включает в себя 5 подтипов (рССТ1, рССТ2, рССТ3, рССТ4, рССТ5), которые имеют различные молекулярные, биохимические и фармакологические характеристики и неодинаковое распределение как в ЦНС, так и в периферических тканях, а также в опухолях [20]. Так, все 5 подтипов в различной степени экспрессируются в головном мозге и поджелудочной железе, тогда как в гипофизе — рССТ подтипов 1, 2 и 5 [34]. рССТ2 и рССТ5 экспрессируются почти во всех соматотрофных и тиреотрофных опухолях, а в ПРЛ-секретирующих опухолях — в большей степени рССТ5, чем рССТ2. рССТ1 и рССТ3 экспрессируются почти в 50% опухолей гипофиза, в то время как рССТ4 не выявлен ни в одном из типов опухолей гипофиза. S. Nielsen и соавт. [30] установили отсутствие достоверного различия в экспрессии мРНК рССТ между СТГ-секретирующими и нефункционирующими опухолями гипофиза (НОГ). Наиболее часто НОГ экспрессируют рССТ3. Подобные данные получены и М. Zatelli и соавт. [46], которые установили наличие рССТ3 в 81%, рССТ2 — в 78%, рССТ1 — в 51% и рССТ5 — в 38% НОГ.

В АКТГ-секретирующих опухолях гипофиза у больных с болезнью Иценко—Кушинга не выявлено экспрессии рССТ. Однако большинство эктопических АКТГ-секретирующих опухолей экспрессируют рССТ, что подразумевает у этих больных негипофизарный контроль гормональной секреции. Так, бронхиальные карциномы, сочетающиеся с гиперкортицизмом, экспрессируют рССТ, что может быть выявлено с помощью рССТ-сцинтиграфии ( $^{111}\text{In}$ -pentetreotide-osteoscan®). Последняя может быть крайне полезна в поиске локализации опухоли у больных с АКТГ-эктопированным синдромом, а также предполагает возможность снижения секреции кортизола при введении аналогов ССТ таким больным [39].

Опухоли поджелудочной железы, гастроэнтеро-стинального тракта и карциномы экспрессируют преимущественно рССТ2 и рССТ5, но имеется

значительная вариация экспрессии подтипов рССТ как между различными типами опухолей, так и среди опухолей одного и того же типа [12, 35].

Механизмы передачи сигнала в рССТ различны. Главным образом они включают в себя аденилатциклазу,  $\text{Ca}^{++}$ - и K-каналы, обмен  $\text{Na}/\text{H}$ , тирозинфосфатазу, фосфолипазу  $\text{A}_2$  и МАР-киназу. Блокирующее влияние на аденилатциклазу и приток ионов  $\text{Ca}^{++}$  способствуют ингибированию секреторных процессов, тогда как активация тирозинфосфатазы или МАР-киназы может играть роль в регуляции клеточной пролиферации [16].

Способность ингибировать многие функции в различных органах делает ССТ потенциальным средством для лечения клинических состояний, вызванных гиперпродукцией ряда гормонов, улучшая качество жизни больных. Наличие рССТ в опухолях нейроэндокринной системы стимулирует химиков и молекулярных биологов к разработке медикаментозного средства, позволяющего у значительного количества больных с опухолями гипофиза, карциномами, инсулиномами, глюкагономами, гастриномами и соматолибериномами достигать эффективного контроля как за гиперсекрецией гормонов опухолью, так и непосредственно за массой самой неоплазмы.

Наибольший интерес в клинической практике представляют следующие биологические эффекты ССТ: 1) ингибирование секреции гормонов и биологически активных веществ (СТГ, гастрин, вазоактивного интестинального полипептида — VIP, глюкагона, инсулина, холецистокинина, мотилина, серотонина и др.); 2) ингибирование экзокринной секреции желудком и поджелудочной железой (пепсина, соляной кислоты, трипсина, химотрипсина, амилазы, липазы); 3) снижение кровотока в органах брюшной полости и портального давления; 4) увеличение всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Практическое использование природного ССТ было затруднено ввиду его короткого периода полужизни в циркуляции (менее 3 мин) и постинфузионной рикошетной гиперсекреции гормонов. Как следствие этого в дальнейшем были синтезированы более пролонгированные и селективные аналоги ССТ (октреотид, ланреотид, вапреотид), содержащие 28 аминокислот (ССТ-28). Эти соединения оказались почти в 50 раз более действенными, чем природный ССТ, и имеют после подкожного введения период полужизни около 2 ч, что значительно расширило возможности применения аналогов ССТ в клинической практике (табл. 2).

В настоящее время аналоги ССТ, зарегистрированные в Российской Федерации, можно разделить на 2 группы: 1) препараты короткого действия — сандостатин (октреотид), требующий ежедневного трехкратного подкожного введения; 2) препараты длительного действия — соматулин (ланреотид) и сандостатин-ЛАР (октреотид-ЛАР).

Соматулин "БОФУР ИПСЕН Интернасьональ", Франция) впервые начали использовать в клинической практике с 1995 г. во Франции, а в мае 1998 г. препарат зарегистрирован Фармакологическим комитетом Минздрава РФ. Ланреотид в соматулине



Таблица 2

## Применение современных аналогов ССТ в клинической практике

Область применения	Показания
Медикаментозное лечение опухолей	Опухоли гипофиза, НЭО Солидные опухоли (монотерапия или комбинация с химиотерапией, $\alpha$ -интерфероном)
Осложнения химиотерапии	Индукцированная химиотерапией диарея Профилактика обострений хронического панкреатита на фоне химиотерапии
Гастроэнтерология и осложнения абдоминальной хирургии	Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта Профилактика и лечение осложнений после операций на поджелудочной железе (острого панкреатита, свищей, кист, абсцессов)
Диагностика	Сцинтиграфия с октреотидом ( $^{111}\text{In}$ -OCT (octreoscan <sup>®</sup> )), ланреотидом ( $^{111}\text{In}$ -DOTAO lanreotide)

инкапсулирован в лактид/гликолид-полимерные микросферы (матрица), содержащие маннит и карбоксиметилцеллюлозу (ЛР-СР). Биополимерные микросферы медленно разрушаются после внутримышечного введения, способствуя непрерывному выделению в течение длительного периода активной субстанции, оказывающей с первых дней введения свое биологическое действие. Ланреотид имеет в своем составе 8 аминокислот, в 83 раза активнее нативного ССТ. Периодичность введения соматулина — 30 мг (1 инъекция глубоко внутримышечно) в 14 дней. Соматулин преимущественно связывается с рССТ2, отчасти с рССТ5.

Сандостатин-ЛАР ("Новартис Фарма АГ", Швейцария) — длительно действующая форма октреотида (ОКТ-ЛАР), в которой последний в виде свободного пептида инкапсулирован в полимерные микросферы DL-лактид-ко-гликолида, медленно разрушающиеся после внутримышечного введения. Кратность введения — 10/20/30 мг 1 раз в 28 дней. ОКТ-ЛАР преимущественно связывается также с рССТ2.

В настоящее время проходит регистрацию в Фармакологическом комитете МЗ и СР РФ новая форма ланреотида — соматулин аутожел ("БОФУР ИПСЕН Интернациональ", Франция). Эта форма создана с применением водорастворимой технологии при отсутствии полимерных или органических растворителей; выпускается в виде готового к инъекции наполненного активным веществом шприца (60, 90 и 120 мг ланреотида). Препарат вводят глубоко подкожно 1 раз в 28 дней [3]. По данным разных исследовательских групп, 1 инъекция соматулина аутожел 120 мг однократно в 56 дней по эффективности эквивалентна 1 инъекции соматулина 30 мг 1 раз в 14 дней, а введение 90 мг аутожел эквивалентно 20 мг ОКТ-ЛАР [6].

Эффективность аналогов ССТ у больных с акромегалией и опухолями гипофиза. Наибольшее распространение аналоги ССТ получили в лечении больных с акромегалией. Согласно современным критериям эффективности лечения акромегалии, адекватно контролируемым считается заболевание при наличии уровня СТГ < 1 мкг/л (чувствитель-

ность метода определения не менее 0,5 мкг/л), уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИРФ-1), соответствующего полу и возрасту больного, при отсутствии клинической активности [28].

Многочисленными обследованиями больших групп больных с акромегалией доказана эффективность как соматулина, так и ОКТ-ЛАР в снижении уровня СТГ < 2,5 мкг/л у 60–70%, < 1 мкг/л у 25–40% больных с нормализацией уровня ИРФ-1 у 60–80% [11, 42]. Терапия аналогами ССТ приводит у большинства больных к исчезновению туннельного синдрома, потливости, болей в суставах, а также к редуцированию головных болей и ночного апноэ. Лечение современными аналогами ССТ, приводя к быстрому снижению уровней СТГ и ИРФ-1, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы у больных с акромегалией (исчезновение гипертрофии левого желудочка отмечено у 66% больных через 48 нед лечения ланреотидом в дозе 30 мг 1 раз в 14 дней), что способствует нивелированию неблагоприятного прогноза для кардиоваскулярных заболеваний и, вероятно, будет способствовать увеличению продолжительности жизни этих больных [27].

В последние годы показано, что лечение аналогами ССТ приводит к уменьшению размера СТГ-секретирующей опухоли гипофиза у 30–60% больных с акромегалией, что зависит от подтипа экспрессирующегося рССТ [43]. Терапия аналогами ССТ рассматривается, как правило, в качестве дополнительного метода к хирургическому и/или лучевому методам лечения больных с акромегалией. Показано, что лечение аналогами ССТ перед нейрохирургическим вмешательством улучшает исход заболевания в последующем периоде. Предоперационное лечение аналогами ССТ уменьшает объем опухоли, что способствует более частому тотальному удалению инвазивных макроаденом [2].

Доказано, что лечение октреотидом дает антипролиферативный эффект, оцененный по экспрессии Ki-67 [37], а назначение ланреотида приводит к увеличению апоптоза опухолевых клеток [44]. М. Theodoropoulou и соавт. [38] объясняют эти эффекты способностью аналогов ССТ индуцировать экспрессию одного из опухолюсупрессорных генов (Zac 1), которая приводит к блоку клеточного цикла в G1-фазу. Таким образом, Zac 1, возможно, является медиатором антипролиферативного действия ССТ в опухолях гипофиза.

При исследовании влияния аналогов ССТ на секрецию и внутриклеточную концентрацию СТГ в клеточных культурах, несмотря на ингибирование секреции СТГ опухолевой клеткой, обнаружено выраженное накопление СТГ непосредственно внутри клетки. При изучении *in vitro* не удалось показать каких-либо признаков ингибирования экспрессии гена СТГ. Имеется предположение о том, что устойчивое ингибирование секреции СТГ аналогами ССТ может быть, скорее, обусловлено увеличенной лизосомальной деградацией СТГ, чем воздействием на его синтез. Таким образом, терапия пролонгированными аналогами ССТ больных с СТГ-секретирующими опухолями приводит к регрессу клинической симптоматики, снижению уровня СТГ и нормализации содержания ИРФ-1 у



Таблица 3

## Наиболее часто встречающиеся НЭО

Опухоль	Секретируемые гормоны или амины	Клиническая симптоматика
Карциноид	Серотонин	Карциноидный синдром: приливы, диарея, бронхоспазм, гипертензия, поражение сердца
Гастронома	Гастрин	Синдром Золлингера—Эллисона, тяжелые пептические язвы
ВИПома	Вазоинтестинальный пептид	Тяжелая диарея ("панкреатическая холера")
Инсулинома	Инсулин	Гипогликемия
Глюкагонома	Глюкагон	Сахарный диабет, мигрирующая некротическая эритема

большинства больных с акромегалией, а также к уменьшению объема опухоли. Назначение новых аналогов ССТ при акромегалии возможно в предоперационном периоде с целью быстрого нивелирования клинической симптоматики и возможного уменьшения объема опухоли для последующего ее радикального удаления; в качестве первичной длительной терапии больных пожилого возраста, а также больных, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания к ее проведению; в случаях неэффективности хирургического лечения и после лучевой терапии до времени достижения ее результата.

Имеются все теоретические предпосылки для лечения аналогами ССТ больных с НОГ и пролактиномой, поскольку большинство из них, как уже указывалось выше, экспрессируют рССТ. Кроме этого, экспериментальные исследования показали, что аналоги ССТ подавляют как секрецию, так и внутриклеточную концентрацию гликопротеиновых гормонов, продуцирующихся опухолевыми клетками НОГ, а также секрецию и внутриклеточное содержание ПРЛ в пролактиномах [23]. Имеющиеся данные литературы показывают, что только у небольшого количества больных с НОГ происходит уменьшение размеров опухоли на фоне введения аналогов ССТ. Комбинированная терапия (аналоги ССТ и селективные агонисты дофамина) демонстрирует лучшие результаты: назначение ЛР-СР 60 мг внутримышечно каждые 14 дней и каберголина 0,5 мг ежедневно привело к уменьшению объема НОГ через 6 мес терапии у 8 (80%) из 10 больных (на 25—50% у 6 больных и на 50—80% у 2) [17]. У всех пациентов в этом исследовании отмечено улучшение зрительных функций, нарушенных до начала комбинированной терапии.

В литературе не опубликованы результаты клинических исследований применения аналогов ССТ у больных с пролактиномой (имеются только описания отдельных клинических случаев), что, по-видимому, обусловлено достаточно высокой эффективностью (80—90% больных) терапии селективными, пролонгированными агонистами дофамина. Необходимость альтернативной терапии возникает у небольшого числа больных с дофаминрезистентными опухолями. Экспериментальные исследования обнаруживают в пролактиномах высокую экспрессию рССТ1 мРНК и значительно большую экспрессию рССТ5 мРНК по сравнению с рССТ2. Установлено, что экспрессия рССТ5 коррелирует со степенью ингибирования секреции ПРЛ как ССТ-14, так и ССТ-28. Показано, что преимущественно аналоги рССТ2 ингибируют выделение СТГ, тогда как аналоги рССТ5 блокируют главным образом секрецию ПРЛ. При комбинированном влиянии на рССТ2 и рССТ5 может возникать частичное дополнительное ингибирующее действие на секрецию как СТГ, так и ПРЛ в смешанных опухолях.

Назначение аналогов ССТ подавляет секрецию ТТГ у более чем 90% больных с ТТГ-секретирующими опухолями с нормализацией уровня тиреоидных гормонов у 75% из них [9]. Эффективностью аналогов ССТ у больных с ТТГ-секретирующими опухолями зависит как от наличия рССТ в опухо-

левых клетках [7], так и от способа введения препарата и концентрации в плазме ССТ [25]. Во многих исследованиях показано, что введение аналогов ССТ больным с ТТГ-секретирующими опухолями приводило к снижению уровня ТТГ, свободного  $T_4$  и  $T_3$  до нормальных значений, и длительная терапия поддерживала эутиреоз у всех больных [8].

Гастроэнтеропанкреатические НЭО — редко встречающиеся и медленно прогрессирующие. Они клинически классифицируются на функционально активные и неактивные опухоли. Функционально активные опухоли продуцируют и секретируют пептидные гормоны и амины которые вызывают специфические синдромы: карциноидный (карциноиды), синдром Золлингера—Эллисона (гастронома), гипергликемию (глюкагонома), интенсивную диарею (ВИПома) (табл. 3). НЭО могут быть разделены на 2 группы: 1) спорадические НЭО, которые более часто диагностируются при синдромах, вызванных избыточной секрецией гормонов или аминов функционирующими опухолями (язвенная болезнь, гипогликемия, водянистая диарея) или при наличии абдоминального синдрома, вызванного гормонально-неактивными опухолями; 2) опухоли в структуре синдромов множественной эндокринной неоплазии.

Одной из наиболее часто встречающихся опухолей диффузной нейроэндокринной системы является карциноид, секретирующий в больших количествах серотонин, реже брадикинин, 5-гидрокситриптофан, простагландины, ВИП и гистамин, что приводит к развитию карциноидного синдрома. Клинически он проявляется приливами, гиперемией, бронхоспазмом, диареей, поражением клапанов сердца (трикуспидальная недостаточность в результате фиброза), к которым приводит избыток серотонина и простагландинов. Пеллагроподобное поражение кожи обусловлено дефицитом триптофана.

Маркером карциноидной опухоли является повышенная экскреция 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), которая является метаболитом серотонина.

Другие более редко встречающиеся опухоли (глюкагонома, гастронома, ВИПома, соматостатинома) — злокачественные опухоли с медленным



ростом. При их выявлении метастазы обнаруживаются у 60—80% больных.

Общей особенностью НЭО является способность экспрессировать рССТ, секретировать пептиды, нейроамины (гиперпродукция которых может приводить к формированию клинических синдромов), а также хромогранины. Опухоли диффузной нейроэндокринной системы имеют различный злокачественный потенциал и, как правило, резистентны к химио- и лучевой терапии. Хотя первичное лечение этих опухолей хирургическое, полное удаление метастазирующей опухоли и контроль ее симптомов достигается не всегда. Если хирургическая помощь невозможна или неэффективна, то требуется альтернативная терапия, способная контролировать клиническую симптоматику гиперсекреции гормонов. Медикаментозное лечение НЭО включает в себя химиотерапию, аналоги ССТ и  $\alpha$ -интерфероны.

Достаточно высокая экспрессия рССТ2 и рССТ5 в НЭО, а также антипролиферативный эффект аналогов ССТ, заключающийся в прямом цитотоксическом действии препаратов на опухоль при взаимодействии с рССТ, блокировании секреции гормонов, аминов и факторов роста, угнетении образования сосудов, питающих опухоль (неоваскуляризации), делает возможным применение аналогов ССТ, прежде всего при карциноидах, ВИПомах, инсулиномах, глюкагономах, гастриномах [13].

Эффективность современных пролонгированных аналогов ССТ в контроле приливов и диареи у больных с карциноидным синдромом, изнурительных симптомов при ВИПомах, глюкагономах составляет 60—70%, что улучшает качество жизни больных с этой тяжелой патологией [32]. Антипролиферативный эффект в виде уменьшения опухоли наблюдается у 10—20% больных с гастроэнтеропанкреатическими опухолями (ГЭП) [18], стабилизация объема опухоли — у 30—70% больных при лечении от нескольких месяцев до 2—3 лет [5].

По данным клинических исследований, противоопухолевый эффект аналогов ССТ со стабилизацией заболевания достигается у 50—60% больных с прогрессирующими НЭО [4]. Низкая степень опухолевого роста перед лечением, вероятно, является предиктором хорошего ответа на аналоги ССТ.

Одно из проведенных в последние годы проспективных рандомизированных исследований, сравнивавших антипролиферативный эффект ланреотида,  $\alpha$ -интерферона и их комбинации у больных с метастатическими ГЭП-опухолями, показало одинаковый эффект изученных средств как при монотерапии, так и в комбинации [15]. Антипролиферативный эффект ланреотида и  $\alpha$ -интерферона не различался у пациентов с функционирующими и нефункционирующими опухолями.

К. Imtiaz и соавт. [22] наблюдали регресс метастазов в печень карциноида тонкого кишечника при лечении октреотидом. М. Rohaizak и J. Farndon [31] при изучении эффективности ланреотида у 10 больных с неоперабельными карциноидными опухолями отметили улучшение общего самочувствия больных и незначительное уменьшение экскреции в суточной моче 5-ГИУК без значимого уменьшения размеров опухоли. Лучшие результаты были получены

при более продолжительной первичной терапии (6 мес) у 39 больных с неоперабельными карциноидными опухолями: исчезновение приливов наблюдалось у 39% больных, уменьшение диареи и снижение более чем на 50% экскреции 5-ГИУК — у 42%, а также отмечено отсутствие прогрессирования опухоли (объем исходно составлял 38,4 см<sup>2</sup>, через 3 мес — 26,0 см<sup>2</sup>, через 6 мес — 30,9 см<sup>2</sup>) [33].

У 55 больных с верифицированными гастроинтестинальными опухолями (у 48 — карциноидная опухоль, у 6 — гастринома, у 1 — ВИПома) лечение ланреотидом (30 мг 1 раз в 14 дней в течение 6 мес) привело к улучшению симптоматики (редукция > 50%) у 38% больных с карциноидом и у 67% — с гастриномой; нормализации опухолевых маркеров у 2 больных, снижению (> 50%) — у 19, отсутствию изменений у 19; уменьшению размеров опухоли у 2, стабильному состоянию у 25, прогрессированию у 4 больных [45].

Таким образом, назначение аналогов ССТ больным с нейроэндокринными ГЭП-опухолями может приводить к подавлению продукции биологически активных веществ, секретлируемых опухолью, устранять клинические проявления опухолевой гиперсекреции пептидов и нейрогормонов, улучшать качество жизни, уменьшать размеры первичной опухоли и ее метастазов, увеличивать продолжительность жизни больных.

По данным одного исследования, в 50% всех карцином предстательной железы (КПЖ) были выявлены нейроэндокринные клетки с морфологическими характеристиками от аденокарциномы до слабо дифференцированной карциномы. Предварительные данные свидетельствуют о возможной эффективности аналогов ССТ при КПЖ, поскольку они экспрессируют различные подтипы рССТ и при лечении снижается уровень хромогранина А [29].

Сцинтиграфия с октреотидом, меченным <sup>111</sup>In (октреоскан), позволяет не только определить локализацию первичной опухоли, наличие метастазов (что необходимо для решения вопроса о хирургическом или медикаментозном лечении), но и установить наличие рСТТ, что позволяет прогнозировать эффективность лечения аналогами ССТ.

Так, у больных с гастриномой чувствительность сцинтиграфии с октреотидом достигает 58% (по сравнению с 9—48% при использовании стандартных методов), при этом метастазы в печень удается выявить у 92% больных (при КТ — у 42—62%, при МРТ — у 71%). Метод позволяет дифференцировать печеночные метастазы НЭО от других очаговых образований печени (таких, как гемангиомы) [24].

Сцинтиграфия с октреотидом позволяет также диагностировать опухоли, не визуализирующиеся другими методами (например, карциноид бронхов с эктопической продукцией АКТГ или кортиколиберина — КРГ) [19], а также некоторые неэндокринные опухоли (в частности, опухоли головного мозга, прежде всего менингиому) и может использоваться с дифференциально-диагностической целью в дополнение к КТ или МРТ [41].

Карцинома из клеток Меркеля (Merkel Cell Carcinoma) — редкая НЭО кожи с высокой степенью рецидивирования, увеличением лимфатических уз-



лов и отдаленными метастазами. При скintiграфии с октреосканом обнаружение рССТ предполагает лучший терапевтический эффект аналогов ССТ [14], что также справедливо для некоторых случаев дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) [36]. По данным А. Chrisoulidou и соавт. [10], 62,5% больных с ДРЩЖ имели позитивные результаты при скintiграфии с октреосканом, а у 3/5 таких больных были выявлены дополнительные фокусы рака, не установленные при скintiграфии со  $^{131}\text{I}$ .

Таким образом, в последние 10 лет достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении НЭО, главным образом за счет молекулярно-биологической характеристики рССТ и внедрения в практическое здравоохранение пролонгированных аналогов ССТ.

Рецепторная скintiграфия с радиоактивно-меченными аналогами ССТ на сегодняшний день является основным методом обследования и последующего наблюдения больного с ГЭП-опухолями благодаря высокой чувствительности этой технологии для установления первичной опухоли и ее метастазов, а также способности выявлять поражения, которые не идентифицировали другими методами. Клинические исследования эффективности аналогов ССТ при ГЭП-опухолях показали их способность редуцировать клинические симптомы гормональной гиперсекреции и уменьшать или стабилизировать опухолевый рост, что приводит к улучшению качества жизни больных. Хотя терапия аналогами ССТ не способна излечивать ГЭП-опухоли, их раннее назначение в комбинации с хирургическим лечением может приводить к уменьшению опухолевой массы и метастазов.

Несмотря на достаточно высокую эффективность имеющихся аналогов ССТ в лечении опухолей, секретирующих СТГ, адекватного контроля акромегалии не достигается примерно у 40% больных, что, вероятно, обусловлено вариабельностью экспрессии подтипов рССТ на мембранах клеток опухолей (в опухолях, частично или полностью резистентных к существующим аналогам ССТ, уровни мРНК рССТ2 оказались ниже наряду с более высокой экспрессией рССТ5, рССТ1 и рССТ3). Недавно с помощью методов иммуногистохимии рССТ3 были выявлены в большинстве феохромоцитом (90%), тогда как рССТ2 — только в 22%, что дает основание предположить возможную эффективность аналогов рССТ1—рССТ3 при комплексном лечении феохромоцитомы [47].

Наличие различных подтипов рССТ в опухолях привело к синтезу субстанций, тропных как к рССТ2, так и к рССТ5, а также ко всем подтипам рССТ. Кроме того, учитывая полученные экспериментальные и клинические данные, осуществлен синтез веществ, сочетающих в себе структурные элементы ССТ и  $\text{D}_2$ -агонистов дофамина (ВМ 23А387), а также цитостатиков.

Аналоги ССТ нового поколения, кроме препаратов, имеющих высокую аффинность к рССТ2 (октреотид, ланреотид, ВМ 23023, 23190 и 23197), представлены группой с повышенной связывающей аффинностью к рССТ5 (ВМ 23268 и 23052) и

к рССТ подтипов 1, 2, 3 и 5 (SOM-230) (универсальные аналоги ССТ) [21, 40].

Новые аналоги ССТ, возможно, будут эффективны при различных типах НЭО с тотальной или частичной резистентностью к существующим аналогам ССТ, а введение в практическое здравоохранение РФ ССТ-скintiграфии (октреоскан) улучшит диагностику редко встречающихся НЭО и отбор больных для лечения аналогами ССТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Орел Н. Ф., Лопаткина Т. Н. // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 28—32.
2. Abe T., Ludecke D. // J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145, N 2. — P. 137—145.
3. Ambrosio M., Franceschetti P., Bondanelli M. et al. // Metabolism. — 2002. — Vol. 51, N 3. — P. 387—393.
4. Aparicio T., Ducreux M., Baudin E. et al. // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37, N 8. — P. 1014—1019.
5. Arnold R., Wied M., Behr T. H. // Exp. Opin. Pharmacother. — 2002. — Vol. 3, N 6. — P. 643—656.
6. Ashwell S., Bevan J., Edwards O. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 4. — P. 473—480.
7. Bertherat J., Brue T., Enjalbert A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 540—546.
8. Caron P., Arlot S., Bauders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2849—2853.
9. Chanson P., Weintraub B., Harris A. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 236—240.
10. Chrisoulidou A., Pazaitou K., Drimonitis A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 108.
11. Coalo A., Ferone D., Marzullo P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2779—2786.
12. de Herder W., Hofland L., van der Lely A., Lamberts S. // Endocr. Relat. Cancer. — 2003. — Vol. 10, N 4. — P. 451—458.
13. Drange M., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3104—3109.
14. Durani B., Klein A., Henze M. et al. // Br. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 148, N 6. — P. 1135—1140.
15. Faiss S., Pape U., Bohmig M. et al. // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21, N 14. — P. 2689—2696.
16. Ferone D., Pivonello R., Van Hagen P. et al. // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 283, N 5. — P. 1056—1066.
17. Filippella M., Somma C., Ferrara G. et al. // Abstracts of 6-th European Congress of Endocrinology. — 2003. — Abstract Book. — P. 1060.
18. Froidevaux S., Eberle A. // Biopolymers. — 2002. — Vol. 66, N 3. — P. 161—183.
19. Gomez Merino E., Martinez A., Pozo J. et al. // An. Med. Interna. — 2003. — Vol. 20, N 1. — P. 52.
20. Hofland L., Lamberts S. // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. S31—S36.
21. Hofland L., van der Hoek J., van Koetsveld P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1577—1585.
22. Imtiaz K., Monteith P., Khaleeli A. // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 755—758.
23. Jaquet P., Ouafik L., Saveanu A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 9. — P. 3268—3276.
24. Krausz Y., Bar-Ziv J., de Yong R. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93, N 1. — P. 66—70.
25. Kuhn J., Arlot S., Lefebvre H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 4. — P. 1487—1491.
26. Lamberts S., de Herder W., Hofland L. // Trends Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 13, N 10. — P. 451—457.
27. Lombardi G., Colao A., Marzullo P. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2000. — Vol. 25, N 11. — P. 971—976.
28. Melmed S., Casanueva F., Cavagnini F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054—4058.
29. Mosca A., Berruti A., Dogliotti L. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 524.
30. Nielsen S., Møllekjaer S., Rasmussen L. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 430—437.
31. Rohaizak M., Farndon J. // Aust. N. Z. J. Surg. — 2002. — Vol. 72, N 9. — P. 635—638.
32. Rubello D., Rufini V., De Carlo E. et al. // Minerva Endocrinol. — 2003. — Vol. 28, N 4. — P. 259—296.
33. Ruzniewski P., Ducreux M., Chayvialle J. et al. // Gut. — 1996. — Vol. 39, N 2. — P. 279—283.



34. Shimon I. // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 265—270.
35. Smitha M., Maggi M., Orlando C. // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S78—S85.
36. Stokkel M., Reigman H., Verkooijen R., Smit J. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 129, N 5. — P. 287—294.
37. Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72, N 10. — P. 893—900.
38. Theodoropoulou M., Stalla G., Pagotto U. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 146. — Suppl. 1. — P. 214.
39. Tsagarakis S., Christoforaki M., Gianopoulou H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4754—4758.
40. van der Hoek J., de Herder W., Feelders R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 638—645.

41. van der Lely A., de Herder W., Krenning E., Kwekkeboom D. // Endocrine. — 2003. — Vol. 20, N 3. — P. 307—311.
42. van Thiel S., Romijn J., Biermasz N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 4. — P. 489—495.
43. Vitale G., Pivonello R., Ferone D. et al. // Dig. Liver Dis. — 2004. — Vol. 36. — Suppl. 1. — P. S55—S59.
44. Wasko R., Jankowska A., Kotwicka M. et al. // Neuroendocrinol. Lett. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 334—338.
45. Wymenga A., Eriksson B., Salmela P. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 4. — P. 1111—1117.
46. Zatelli M., Piccin D., Tagliati F. et al. // Itinerary for ENDO: 84-th Annual Meeting. — 2002. — P. 2—142.
47. Zatelli M., Piccin D., Bondanelli M. et al. // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol. 35, N 6. — P. 349—354.

Поступила 11.06.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.357.03:618.173].015.42

Н. Ю. Жушева, Л. Я. Рожинская, Н. С. Крыжова

### ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ КРОВИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

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

Липиды плазмы крови представлены в основном холестерином (ХС) и триглицеридами (ТГ). ХС имеет сложное гетероциклическое стероидное ядро и выполняет следующие физиологические функции. Во-первых, он является пластическим материалом, так как представляет собой обязательный структурный компонент любых клеточных мембран, обеспечивающий их стабильность. Во-вторых, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации и абсорбции жиров в тонкой кишке. В-третьих, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (гидрокортизона и альдостерона), а также половых гормонов (эстрогенов, андрогенов) [3, 6].

ТГ представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. В зависимости от количества двойных связей жирные кислоты могут быть насыщенными (нет двойных связей), мононенасыщенными (1 связь) и полиненасыщенными (2 связи и более). ТГ являются важнейшим источником энергии как для скелетной мускулатуры, так и для миокарда. По своей энергетической ценности жирные кислоты вдвое превосходят глюкозу и другие моносахариды. Функция ТГ (и жирных кислот) как пластического материала заключается в их способности аккумулироваться в жировых депо [3, 6].

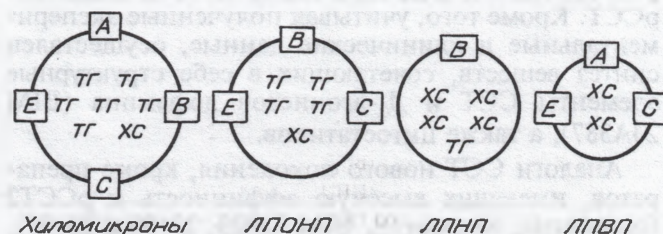
ХС и ТГ являются гидрофобными соединениями, нерастворимыми в воде и плазме крови. Они могут переноситься с током крови только в составе белково-липидных комплексов — липопroteидов (ЛП), которые представляют собой сферические частицы, имеющие электрический заряд. Наружный слой ЛП образуют белки — апопротеиды, или апо, а ядро ЛП составляют липиды — ХС и ТГ. Выделяют 4 основных класса ЛП, различающихся по размеру, удельному весу (плотности), подвижности при электрофорезе, содержанию ХС и ТГ и составу

апопротеидов: хиломикроны — ХМ, ЛП очень низкой плотности — ЛПОНП, ЛП низкой плотности — ЛПНП и ЛП высокой плотности — ЛПВП (см. рисунок) [3].

Аполипопротеиды выполняют 3 основные функции: растворяют эфиры ХС и ТГ при взаимодействии с фосфолипидами; активируют ферменты, участвуют в метаболизме ЛП; определяют место захвата и скорость деградации ХС при связывании с рецепторами на поверхности клеток. Аполипопротеиды семейства А — это основные белковые компоненты ЛПВП. Апопротеид В отличается молекулярной массой. АпоВ100 обнаруживается главным образом в ХМ, ЛПОНП и ЛПНП. Апопротеид С является основным компонентом ЛПОНП. Он активирует липопroteинлипазу [5, 6, 34].

ХМ имеют наименьшую плотность и наибольший размер. Основная их функция — перенос пищевых ТГ из кишечника, где происходит их всасывание в кровяное русло. Они не могут проникать внутрь сосудистой стенки из-за своих больших размеров и, следовательно, не принимают активного участия в атерогенезе [5, 6, 34].

ЛПОНП образуются в печени как побочный продукт при липолизе ХМ. Их функция — доставка эндогенных ТГ периферическим тканям, где под воздействием липопroteинлипазы происходит их расщепление. В результате липолиза ЛПОНП и



Классы ЛП [3].



Таблица 1  
Классификация гиперлипидемий, принятая ВОЗ в 1970 г. [4]

Тип	Общий ХС	ЛПНП	ТГ	Изменение спектра ЛП
I	Повышен	Снижен или N	Повышен	Избыток ХМ
IIa	Повышен или N	Повышен	N	Избыток ЛПНП
IIb	Повышен	Повышен	Повышен	Избыток ЛПНП и ЛПОНП
III	Повышен	Снижен или N	Повышен	Избыток ХМ и ЛППП
IV	Повышен или N	N	Повышен	Избыток ЛПОНП
V	Повышен	N	Повышен	Избыток ХМ и ЛПОНП

Примечание. N — нормальная концентрация.

превращения ЛПОНП в ЛПНП происходит образование липопротеидов переходной плотности (ЛППП) [6, 34].

Главная функция ЛПНП — доставка ХС периферическим тканям. Транспорт ХС осуществляется двумя путями: рецепторопосредованным эндоцитозом (при этом количество рецепторов непостоянно и зависит от потребностей клеток в ХС) и путем захвата макрофагами, где происходит накопление ХС и образование пенных клеток, которые играют роль в образовании атеросклеротических бляшек. Высокая концентрация ЛПНП, ЛППП и общего ХС положительно коррелирует с более ранним образованием атеросклеротических бляшек [31, 34]. В состав ЛПНП входит единственный апопротеин — апоВ100.

Среди ЛП выделяют ЛП(а). В структурном отношении они идентичны ЛПНП, но содержат дополнительный апопротеин — апо(а), связанный дисульфидным мостиком с апоВ100. Показано, что ЛП(а) является независимым фактором риска ИБС. Атерогенные окисленные формы ЛП(а) образуются значительно легче, чем окисленные формы ЛПНП. В связи со структурным сходством с плазминогеном ЛП(а) рассматриваются как конкурентные антагонисты плазминогена, ассоциирующиеся с повышенным риском возникновения тромбоза коронарных артерий [3].

Вопрос о связи между концентрациями ТГ и риском ИБС до сих пор вызывает много споров. Вероятно, ТГ сами по себе не являются атерогенными, а взаимосвязь уровня ТГ сыворотки крови и ИБС можно объяснить присутствием атерогенных, богатых ТГ ЛП. При одновременном повышении уровня ТГ и снижении ХС ЛПВП риск раннего инфаркта миокарда возрастает. Гипертриглицеридемию связывают с повышением тромбообразования и со снижением фибринолитической активности [11, 31, 34].

ЛПВП синтезируются в печени и тонкой кишке. Они транспортируют ХС из периферических тканей в печень, где подвергают его этерификации, снижают содержание липидных пероксидаз внутри комплекса ЛПНП, что подтверждает антиатерогенные свойства ЛПВП [6, 35, 37]. В табл. 1 представлена классификация гиперлипидемии по ВОЗ.

У женщин в постменопаузе наиболее часто отмечается повышение уровня общего ХС и ЛПНП, что соответствует по классификации ВОЗ II типу гиперлипидемии [4].

В результате воздействия эстрогенов на метаболизм липидов могут происходить следующие изменения:

- увеличение количества печеночных рецепторов к ЛПНП, что приводит к повышению клиренса ЛПНП, ускорению превращения ХС в желчные кислоты и в итоге — к снижению уровня ЛПНП в плазме [2];

- увеличение образования апопротеина A<sub>1</sub> и подавление активности печеночной липазы, превращающей ЛПВП<sub>2</sub> в ЛПВП<sub>3</sub>, что снижает клиренс ЛПВП и приводит к повышению уровня ЛПВП<sub>2</sub> в плазме [2];

- увеличение образования ЛПОНП в печени и удаление их потенциально атерогенных остатков — ремнантов [2].

Влияние эстрогенов на ЛПНП имеет отличительную особенность — снижение уровня ЛПНП под действием эстрогенов более выражено, чем снижение уровня апоВ. В результате на каждую частицу апоВ приходится меньше ХС. Таким образом, уменьшается главным образом не количество, а размер ЛПНП. В то же время считается, что мелкие плотные ЛПНП более атерогенны, чем крупные, поскольку легче проникают в клетки и окисляются [2].

Согласно недавно опубликованным данным, влияние эстрогенов на уровень ЛПВП зависит от концентрации гормонов в плазме — высокие дозы эстрадиола (более 53 пг/мл) не приводят к увеличению уровня ЛПВП, тогда как низкий уровень эстрадиола, напротив, повышает его. Применение эстрогенов уменьшает окисляемость ЛПНП плазмы у женщин в постменопаузе. Установлено, что эстрадиол непосредственно тормозит окисление ЛПНП и уменьшает образование липидных оксидов. При этом антиоксидантное действие гормона зависит от его уровня в крови. Кроме того, эстрогены, вероятно, способствуют регенерации циркулирующих антиоксидантов (токоферола и β-каротина) и сохраняют эти антиоксиданты внутри частиц ЛПНП. Благодаря антиоксидантным свойствам эстрогены оказывают профилактическое дей-

Таблица 2  
Механизмы кардиопротективного эффекта эстрогенов [2]

Воздействие на липидный обмен	Увеличение уровня ЛПВП, снижение ЛПНП, снижение окисления ХС ЛПНП
Другие метаболические эффекты	Снижение инсулинорезистентности, воздействие на ренин-ангиотензиновую систему
Воздействие на гладкую мускулатуру	Снижение пролиферации эндотелия при повреждении
Снижение вазомоторного тонуса	Увеличение количества вазодилатора -NO, снижение продукции фактора вазоконстрикции эндотелия
Воздействие на атеросклеротическую бляшку	Уменьшение толщины стенки сосудов, уменьшение атеросклеротической бляшки в размерах



ствие на эндотелийнезависимую вазодилатацию, предотвращая неблагоприятное воздействие окисленных частиц ЛПНП на продукцию эндотелием вазоактивных субстанций [2]. Возможные кардиопротективные эффекты эстрогенов суммированы в табл. 2.

### Эстрогены и прогестины

В большинстве исследований заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при ИБС изучали влияние на сердечно-сосудистую систему только эстрогенов. Однако женщинам с интактной маткой с целью профилактики гиперплазирующего действия эстрогенов на эндометрий назначают комбинированные препараты, включающие в себя эстрогены и прогестагены. Прогестагены — биологические антагонисты эстрогенов, поэтому вопрос о возможном ослаблении кардиопротективных свойств эстрогенов при использовании комбинированных препаратов весьма актуален. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что прогестагены не ослабляют существенным образом влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, липидный обмен и гемостаз [4].

В популяционных исследованиях M. Falkeborn и соавт. и D. Grady и соавт. отмечают значительное снижение относительного риска первого инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смертности при длительной комбинированной ЗГТ [14, 16].

Влияние прогестагенов на липиды плазмы зависит от химического строения и дозы гормона. Так, производные 19-нортестостерона в обычных терапевтических дозах снижают уровни как ХС ЛПВП, так и ТГ, тогда как 17-гидроксипрогестины на липиды плазмы почти не влияют. Прогестагены повышают активность липазы в печени, что ускоряет катаболизм ЛПВП и приводит к снижению их уровня в плазме [35]. Уровень ХС ЛПНП при этом не изменяется. Однако в сочетании с эстрогенами прогестагены не оказывают существенного влияния на липиды плазмы либо усиливают антиатерогенное влияние первых [8, 26]. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progesteron Intervention) эстрогены независимо от сочетания с прогестагенами снижали уровень ХС ЛПНП на 14,5–17,2 мг%. Однако повышение уровня ХС ЛПВП в группе лиц, получавших комбинированную терапию, было не столь значительным, как среди получавших только эстрогены (на 1,2–1,5 мг% против 5,6 мг%) [38]. В экспериментальном исследовании T. Clarkson и соавт. выявили, что и "чистые" эстрогены, и комбинация "эстроген + прогестаген" замедляют атеросклероз аорты, несмотря на снижение уровня ХС ЛПВП в группе комбинированной терапии. Комбинированное лечение замедляет поступление ХС ЛПНП в стенки артерий в той же степени, что и одни эстрогены [13]. С. Jiang и соавт. обнаружили, что прогестерон вызывает эндотелийнезависимую вазодилатацию коронарных артерий *in vitro* [20]. Однако в экспериментальной работе V. Miller и соавт. сочетание "эстроген + прогестерон" приводило к снижению вазодилаторной реакции коронарных артерий на ацетилхолин, что позволяет предполагать торможение прогестероном синте-

за эндотелием оксида азота — основного медиатора эндотелийзависимой вазодилатации [24]. А. Вак и соавт., изучавшие влияние ЗГТ на гемостаз у здоровых женщин в постменопаузе, не выявили различий между группами, получавшими 17-β-эстрадиол в сочетании с дезогестрелом, норгестрелом или чистые эстрогены [10].

### Результаты применения ЗГТ у женщин в постменопаузе при наличии ИБС в анамнезе

В настоящее время показания к назначению гормональной терапии у пациенток с период постменопаузы, имеющих ИБС в анамнезе, являются предметом широких дискуссий. Не так давно многие исследовательские работы в общем поддерживали назначение ЗГТ при данной патологии. Например, в исследовании Lipid Research Clinics Program [17], продолжавшемся около 8 лет, было обследовано более 2000 женщин с коронарной патологией или без нее. Результаты показали, что применение ЗГТ давало кардиопротективный эффект со значимым снижением смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Другие исследователи [22, 29, 30] получили схожие результаты. Тем не менее в последующие годы эйфория от результатов ЗГТ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пошла на спад в связи с получением противоречивых результатов проведенных новых рандомизированных контролируемых исследований.

Исследование HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) было первым проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием применения комбинированной ЗГТ (конъюгированный эстроген — КЭ, 0,625 мг и медроксипрогестерона ацетат — МПА, 2,5 мг) у женщин в постменопаузе, имеющих ИБС в анамнезе, или как минимум с 50% окклюзией магистральной коронарной артерии. В исследовании приняли участие 2763 женщины (средний возраст 66,7 года) с наличием ИБС, рандомизированные в 2 группы: получавшие ЗГТ ( $n = 1380$ ) и группа плацебо ( $n = 1383$ ). Критериями отмены терапии являлись смерть от ССЗ заболевания, не смертельный острый ИМ. Наблюдение продолжалось 4,1 года, в течение которых было зафиксировано 179 случаев отмены терапии в опытной группе и 182 — в контрольной. Была выявлена тенденция к увеличению числа осложнений в 1-й год применения терапии, а точнее, в первые 4 мес, и к снижению на 4-й и 5-й годы лечения. С другой стороны, учитывая, что большинство проявлений ССЗ возникало в 1-й год назначения ЗГТ, исследователи высказали предположение о возможном продолжении данной терапии женщинам, получавшим гормональную терапию как минимум 12 мес. Авторы сочли необходимым учесть интересный факт "раннего вреда и поздней пользы" от ЗГТ. Они предположили, что раннее повышение риска от сердечно-сосудистых осложнений могло быть связано с начальным протромботическим и проишемическим эффектом гормональной терапии [7]. В табл. 3 представлены результаты этого исследования.



Таблица 3

Анализ исходов в исследовании HERS по времени, прошедшему с момента рандомизации

Период исследования, годы	ЗГТ		Плацебо		Относительный риск	p
	абс.	‰	абс.	‰		
Первичное осложнение ИБС						
1-й	57	42,5	38	28,0	1,52 (1,01—2,29)	0,009
2-й	47	37,0	48	37,1	1,00 (0,67—1,49)	
3-й	35	28,8	41	33,1	0,87 (0,55—1,37)	
4-й и 5-й	33	23,0	49	34,4	0,67 (0,43—1,04)	
Несмертельный ИМ						
1-й	42	31,3	29	21,4	1,47 (0,91—2,36)	0,01
2-й	34	26,8	37	28,6	0,94 (0,59—1,49)	
3-й	20	16,5	29	23,4	0,70 (0,40—1,24)	
4-й и 5-й	20	13,9	34	23,9	0,58 (0,34—1,02)	
Смерть от ИБС						
1-й	17	12,5	11	8,0	1,56 (0,73—3,32)	0,34
2-й	19	14,1	13	9,7	1,48 (0,73—2,99)	
3-й	18	14,0	16	12,3	1,14 (0,58—2,24)	
4-й и 5-й	17	11,0	18	11,6	0,95 (0,49—1,84)	

Примечание. В скобках — 95% доверительный интервал; частота дана на 1000 женщин/лет; p указано для изучения тренда [7].

Наиболее интересные данные получены при анализе результатов исследования по годам (см. табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й год наблюдения частота первичных осложнений ИБС (в целом, а также несмертельного ИМ) в группе ЗГТ выше, чем в группе плацебо. Во 2-й и 3-й годы наблюдения они сопоставимы, а в 4-й и 5-й, напротив, частота первичных осложнений ИБС выше в группе плацебо по сравнению с группой ЗГТ. Данные временные различия были наиболее значимыми для несмертельного ИМ и первичных исходов ИБС в целом [7].

Таким образом, при анализе результатов по годам, прошедшим с момента рандомизации, оказалось, что схема комбинации эстрогена и прогестина увеличивала риск первичных осложнений ИБС в 1-й год лечения, но снижала риск в последующие годы [7]. Эти временные тенденции нужно трактовать с осторожностью. Уровень статистической значимости делает маловероятным просто случайное изменение. Возможно, учитывая особенности обследованного в HERS контингента, применение ЗГТ привело к появлению осложнений у индивидуумов с высоким риском в начале исследования [7].

Раннее увеличение риска осложнений ИБС можно объяснить непосредственно протромботическим, проаритмическим и проишемическим действием лечения, которое постепенно нивелируется положительным действием эстрогенов на липидный обмен, что препятствует прогрессированию атеросклероза [7].

Так, по данным исследования HERS, к концу 1-го года лечения средний уровень ХС ЛПНП в группе, принимавшей ЗГТ, снизился на 14% от исходного уровня (до 3,23 ммоль/л), а в группе плацебо — на 3% (до 3,62 ммоль/л) ( $p < 0,001$ ). В течение того же периода средний уровень ХС ЛПВП

в группе ЗГТ повысился на 8% (до 1,40 ммоль/л), а в группе плацебо снизился на 2% (до 1,27 ммоль/л) ( $p < 0,0001$ ). Средний уровень ТГ в группе гормонального лечения возрос на 10% (до 2,04 ммоль/л), а в группе плацебо — на 2% (до 1,93 ммоль/л) ( $p < 0,001$ ) [7]. Кроме того, в процессе исследования большее число женщин из группы, получавшей плацебо, чем из группы гормональной терапии (22 и 18% соответственно;  $p = 0,004$ ), начали лечение препаратами, снижающими уровень липидов (преимущественно статинами) [7].

В других исследованиях воздействия эстрогенов на уровень липидов также наблюдался отсроченный на 2 года эффект в отношении снижения риска ИБС. Можно предположить, что после этого латентного периода снижение уровня ХС ЛПНП на 11% и повышение уровня ХС ЛПВП на 10%, отмеченные в группе ЗГТ, снижают риск осложнений ИБС. Таким образом можно объяснить тенденцию к снижению риска ИБС на 4–5-й год лечения эстрогенами, выявленную в исследовании HERS. Для уточнения этого факта определяющим могло бы стать более длительное исследование [7].

Факт обнаружения раннего неблагоприятного и более позднего благоприятного эффекта ЗГТ также может частично объяснить расхождения между результатами этого испытания и исследованиями эффективности ЗГТ эстрогенами у женщин с ИБС. Отсев пациентов, изначально имеющих более высокий риск ИБС, вскоре после начала заместительной эстрогенной терапии мог увеличить количество выживших лиц, подходящих для включения в наблюдательные исследования [7].

Следующим крупным исследованием явилось ERA (Estrogen replacement and Atherosclerosis). Оно было рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое и в нем приняло участие 309 женщин в постменопаузе (средний возраст 65,8 года) с ИБС, подтвержденной ангиографически, со стенозом коронарной артерии как минимум в 30%. В отличие от HERS в исследование ERA были включены также женщины, перенесшие гистерэктомию ( $n = 189$ ) и получавшие монотерапию эстрогенами. Участницы были рандомизированы на получающие плацебо, 0,625 мг КЭ перорально или 0,625 мг КЭ + 2,5 мг МПА. Критерием эффективности было изменение в диаметре коронарной артерии, измеряемое при коронарной ангиографии. Через 3,2 года исследование закончили; было показано, что как монотерапия (эстрогензаместительная), так и комбинированная (эстроген + МПА) гормональная терапия не повлияли на регрессию коронарного атеросклероза у женщин, имеющих ИБС. Несмотря на улучшение липидного профиля, не было зафиксировано влияния на прогрессирование атеросклероза или появление новых атером в течение 3,2 года наблюдения [18].

Целью проспективного рандомизированного исследования PHASE было изучение трансдермальной ЗГТ (трансдермально 17-β-эстрадиол изолированно или в комбинации с норетиндроном циклически) у 255 женщин в постменопаузе с ИБС, подтвержденной данными ангиографии. Критерием окончания исследования считали госпитализацию пациентки с диагнозом нестабильной стено-



кардии, ИМ, внезапную смерть. В течение 4 лет наблюдения было 53 случая отмены исследований в основной группе и 37 — в контрольной (15,4 случая на 100 пациенток для группы, получавшей ЗГТ, по сравнению с 11,9 для контрольной группы; относительный риск 1,29, 95% доверительный интервал 0,84—1,95;  $p = 0,24$ ). Преимущественно в течение первых 2 лет наблюдения отмечался более высокий, однако статистически незначимый относительный риск для основной группы по сравнению с контрольной. Авторы сделали вывод о том, что трансдермальное применение эстрогенов изолированно или в комбинации с прогестином не обладает кардиопротективными свойствами у женщин в постменопаузе [12]. Целью исследования WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) явилось изучение влияния эстрогенов на возникновение инсультов у женщин с сосудистыми поражениями головного мозга. В исследование включили 664 женщины в постменопаузе (средний возраст 71 год) с недавно перенесенным инсультом либо транзиторной ишемической атакой. Препаратом, выбранным для данного исследования, был 17-β-эстрадиол. В течение 2,8 года наблюдения не было получено данных о снижении риска несмертельного инсульта или смерти на фоне данной терапии, не отмечено достоверного увеличения риска смертельного инсульта [36]. Как и авторы исследований HERS и ERA, авторы исследования WEST сделали выводы о том, что эстрогены не являются препаратами выбора для вторичной профилактики ССЗ.

На основании результатов исследований HERS, ERA и других проспективных клинических исследований [12, 18, 25, 33, 36] Американская кардиологическая ассоциация и Американский кардиологический колледж отказались от использования ЗГТ у женщин в постменопаузе для вторичной профилактики ССЗ. В их докладе от 1 июля 2001 г. они рекомендуют осторожность при применении эстрогенов даже в качестве первичной профилактики.

Многие исследования показывают, что монотерапия или комбинированная заместительная терапия приводят к значительному (на 35—50%) снижению риска ИБС у здоровых женщин в постменопаузе. Основываясь на данных самого крупного и авторитетного в настоящее время эпидемиологического исследования the Nurse's Health Study ( $n = 70\,000$ ) [23], авторы сообщили убедительные данные о снижении риска от ССЗ среди здоровых женщин, получавших либо изолированно эстрогены (относительный риск 0,60), либо эстрогены в сочетании с прогестином (относительный риск 0,39), по сравнению с женщинами, не получавшими заместительной терапии половыми гормонами. Однако результаты не всех проводимых в этом направлении исследований совпадают с данными Nurse's Health Study; так, Hemminki и McPherson [21] проанализировали результаты 22 плацебо-контролируемых исследований, в которых не выявлено значимого снижения осложнений от ССЗ среди женщин, получавших ЗГТ, по сравнению с контрольной группой.

С целью прояснить сложившуюся ситуацию было проведено несколько широкомасштабных рандомизированных исследований по первичной про-

филактике ССЗ. Одним из них является WHI (Women's Health Initiative), начатое в 1991 г. с участием 16 608 здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 50—79 лет, которые были рандомизированы для получения либо ЗГТ в форме 0,625 мг КЭ и 2,5 мг МПА (Prempro) либо плацебо [39]. Однако через 5,2 года, в мае 2002 г., одна из ветвей данного исследования (КЭ + МПА) была остановлена независимым комитетом контроля за безопасностью лекарственных препаратов в связи с получением неблагоприятных предварительных результатов: превышение предполагаемого порога возникновения инвазивного рака молочной железы (26%; относительный риск 1,26, 95% CI 1,00—1,59) и отсутствие преимуществ в отношении ССЗ. Более того, отмечалось увеличение числа осложнений от ССЗ (22%) у женщин, получавших комбинированную ЗГТ ( $n = 8506$ ), по сравнению с плацебо ( $n = 8102$ ). Риск возникновения инсультов был также значительно выше в группе получавших ЗГТ и составлял 41%. Однако промежуточные результаты применения одних эстрогенов не показали неблагоприятного изменения риска развития ССЗ или рака молочной железы, и это лечение было продолжено. Вместе с тем следует учитывать, что опубликованные цифры являются отнюдь не абсолютными по данным показателям.

Через 5,2 года исследования гормональную терапию получали 7968 женщин, а плацебо — 7608 женщин; если абсолютный риск выразить в процентном отношении, то вместо 8 дополнительных случаев инсульта, 7 случаев ИМ и 8 случаев рака молочной железы на 10 000 человеко-лет получим 0,8, 0,7 и 0,8 случая соответственно на 1000 человеко-лет лечения. Эти величины показывают, что если 1000 женщин получают лечение в течение 1 года, то неблагоприятный эффект появится менее чем у 1 женщины [27].

Как считают авторы исследования WHI, "повышенный риск развития рака молочной железы для каждой конкретной женщины, получавшей эстрогены и прогестины в исследовании WHI, реально был очень маленьким — меньше 0,1% в год" [32]. Это более реальная цифра, чем опубликованные данные об относительном риске развития рака молочной железы 26% [27].

Необходимо отметить, что в этом исследовании не выявлено различия смертности от всех причин, и очень важным выводом также является то, что только 2,5% женщин, получавших эстрогены и прогестины, имели указанные выше побочные эффекты [28]. Таким образом, абсолютный риск для каждой конкретной женщины, получавшей лечение, очень мал [15]. Повышенный риск развития рака молочной железы становился значимым только после 4 лет лечения. Этот рак имел инвазивный характер. В протоколе исследования отмечено, что перед началом лечения эстрогенами все женщины должны были пройти маммографию [39].

Полученные в исследовании WHI данные о риске развития инсульта согласуются с результатами исследования HERS, но при этом являются несколько более пессимистичными. В отличие от исследования HERS, которое не выявило никакого положительного или отрицательного эффекта по-



сле 6,8 года применения ЗГТ, в исследовании WHI через 5,2 года лечения обнаружена более высокая частота ССЗ среди женщин, получавших комбинированную терапию. Это важный факт, поскольку результаты исследования WHI относятся к здоровым женщинам, а исследования HERS — к женщинам с ССЗ [32].

Следует подчеркнуть, что в отчете об исследовании WHI специально указывается, что полученные результаты не обязательно распространяются на более низкие дозы гормонов или на другие пероральные и трансдермальные препараты эстрогенов и прогестинов [39].

Наряду с этим следует упомянуть об исследовательской британской группе, которая на X Всемирном конгрессе по проблемам менопаузы, прошедшем в Берлине в июне 2002 г., доложила о результатах применения 17-β-эстрадиола и норэтиндрона ацетата у женщин, недавно перенесших ИМ. Это была небольшая исследовательская работа, однако она не выявила выраженного увеличения числа повторных сердечных приступов у лиц, получавших гормональную терапию, по сравнению с плацебо; более того, риск развития сердечных приступов был незначительно снижен в основной группе. Важным представляется также то, что исследователи использовали эстроген и прогестин, отличающиеся от тех, которые были взяты для исследования WHI.

Нижеприведенные исследования заключались в ультразвуковом измерении толщины интимы-медиа артериальной стенки, наиболее раннего анатомического предиктора прогрессирования атеросклероза.

В исследовании PHOREA (The Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis) была включена 321 женщина в постменопаузе из Германии с выявленными изменениями в сторону увеличения толщины интимы-медиа сосудистой стенки, однако с отсутствием в анамнезе сердечных приступов. Женщины были рандомизированы на получающие плацебо или комбинированную 17-β-эстрадиол/гестаген-терапию. Через 48 нед наблюдения толщина интимы-медиа была незначительно выше в опытной группе, хотя уровень ЛПНП в этой группе снизился [9].

Результаты, полученные в ходе исследования EPAT (Estrogen and Prevention of Atherosclerosis Trial) [19], были более обнадеживающими в отношении эстрогенов, возможно, в силу большей продолжительности исследования по сравнению с PHOREA, а также с учетом того, что женщины были более здоровыми. В исследовании принимали участие 222 женщины в постменопаузе без наличия признаков атеросклероза. Участники получали 1 мг/сут 17-β-эстрадиола или плацебо. Если уровень ЛПНП превышал 160 мг/дл, к терапии присоединяли липидоснижающую терапию.

Через 2 года толщина интимы-медиа немного уменьшилась в опытной группе и увеличилась в контрольной. Однако для группы женщин, получавших также и липидоснижающую терапию, результаты оказались противоречивыми: в группе плацебо толщина интимы-медиа меньше увеличилась у женщин, получавших липидоснижающую

терапию; в опытной группе не было получено статистической разницы между женщинами, получавшими липидоснижающую терапию, и теми, кто не получал ее.

Анализируя вышеизложенные данные, можно сделать вывод о том, что нет убедительных данных, которые бы позволили предложить ЗГТ в качестве метода выбора для первичной профилактики ССЗ. Результаты назначения ЗГТ зависят от того, в какой форме (монотерапия или комбинированная терапия) и на какой период времени назначается ЗГТ. Тем не менее необходимы большие эпидемиологические исследования, результаты которых легли бы в основу четких клинических рекомендаций. На сегодняшний день вопрос о применении ЗГТ должен решаться сугубо индивидуально, в основном с целью устранения ранних проявлений менопаузы.

Наряду с этим ЗГТ не должна рассматриваться в качестве метода выбора для вторичной профилактики ССЗ. Решение о продолжении или прекращении ЗГТ у женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые находятся на длительной ЗГТ, следует принимать с учетом риска и преимуществ данной терапии, а также с учетом пожеланий пациенток. В случае возникновения острого нарушения сердечно-сосудистой деятельности во время применения ЗГТ разумным представляется прекращение данной терапии. Возобновление ЗГТ должно быть рассмотрено с учетом преимуществ, риска, а также пожеланий пациентки.

В практике терапевта или кардиолога на любом этапе наблюдения женщин с ССЗ в пери- и постменопаузе возникает необходимость решения ряда вопросов, специфичных для этой возрастной группы больных: лечение климактерического синдрома, профилактика и лечение остеопороза. Нередко наблюдаются депрессивные реакции. В связи с этим назначение ЗГТ выглядит привлекательным комплексным решением проблем менопаузального возраста. ЗГТ с использованием современных препаратов нивелирует негативные обменные и вегетативные сдвиги, вызванные прекращением функции яичников, а также улучшает качество жизни [1].

В клинической практике при лечении женщин с ССЗ важным аспектом является сочетанное использование сердечно-сосудистых препаратов и ЗГТ. ЗГТ не снижает эффективности гипотензивных препаратов, при этом положительные метаболические изменения на ее фоне сохраняются. Еще более обнадеживающе выглядят данные по применению статинов (показанных всем больным ИБС) и препаратов ЗГТ. Так, комбинированное использование симвастатина и конъюгированных эстрогенов сопровождалось повышением уровня ХС ЛПВП, снижением уровня ХС ЛПОНП, ЛПНП и ТГ, а также липопротеина(а). В исследовании HERS повышение риска сердечно-сосудистых событий в течение 1-го года наблюдалось у больных, не получавших статины, тогда как сочетанное применение статинов и ЗГТ достоверно не изменяло этот показатель [1, 33].

Важное значение имеет выбор оптимального режима и типа ЗГТ. Так, гестагены, необходимые для профилактики гиперплазии эндометрия (в цикли-



ческом или постоянном режиме), могут ослаблять или нивелировать положительные эффекты эстрогенов. В связи с этим предпочтительно использовать максимально приближенный к естественному прогестерону дидрогестерон или микронизированный прогестерон. Появившиеся в последнее время препараты с постоянным добавлением гестагена позволяют значительно улучшить приверженность к лечению у женщин в постменопаузе. Значительный клинический интерес представляет использование трансдермальных форм эстрогенов у больных с ССЗ, уже принимающих, как правило, препараты нескольких групп. Однако данные об эффективности этой формы эстрогенов недостаточны. Ведение пациенток целесообразно осуществлять вместе с гинекологом-эндокринологом [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А. Н., Быстрова М. М. // Consilium Medicum. — 2002. — Экстравыпуск. — С. 7—10.
2. Гончаренко Н. В., Старостина Т. А., Демидова Е. М. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики коронарной болезни сердца. — М., 2000.
3. Джанашия П. Х., Назаренко В. А., Николенко С. А. Дислипотеидемии: клиника, диагностика, лечение. <http://medi.ru/doc/10252.htm>
4. Дьяконова А. А. Заместительная гормонотерапия некоторых поздних обменно-трофических нарушений у женщин в постменопаузе: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — С. 11—65.
5. Карпов Р. С., Дутко В. А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика. Лечение. — Томск, 1998.
6. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. — СПб., 1999.
7. Остроумова О. Д. // Consilium Medicum. — 2002. — Экстравыпуск. — С. 11—14.
8. Adams M. R., Kaplan J. R., Manuck S. B. et al. // Arteriosclerosis. — 1990. — Vol. 10. — P. 1051—1057.
9. Angere P., Stork S., Kothny W. et al. // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 262—268.
10. Bak A. A., Witteman J. C. M., Planellas J. et al. // Proceedings of 11-th International Symposium on Atherosclerosis. — Paris, 1997. — P. 178.
11. Birkhauser M., Haenggi W. // Menopause and the Heart. — 1998. — P. 118.
12. Clarke S., Kelleher J., Lloyd-Jones H. et al. // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — Suppl. — P. 212.
13. Clarkson T. B., Cline J. M., Williams J. K., Anthony M. S. // Osteoporos. Int. — 1997. — Vol. 2. — P. 43—54.
14. Falkeborn M., Persson I., Adami H. O. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Vol. 99. — P. 821—828.
15. Fletcher W. S., Colditz G. A. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 366—368.
16. Grady D., Rubin S. M., Petitti D. B. et al. // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 117. — P. 1016—1037.
17. Harris S. T., Watts N. B., Genan H. K. et al. // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 282. — P. 1344—1352.
18. Herrington D. M., Reboussin D. M., Brosnihan K. B. et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 522—529.
19. Hodis H. N., Mack W. J., Lobo R. A. et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 135. — P. 939—953.
20. Jiang C., Sarrel P., Lindsay D. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1992. — Vol. 211, N 2. — P. 163—167.
21. Kalogirou D., Antoniou G., Karakitsos P. et al. // Int. J. Fertil. — 1996. — Vol. 41. — P. 522—527.
22. Kok A. L., Burger C. W., van de Weijer P. H. et al. // Maturitas. — 1999. — Vol. 31. — P. 143—149.
23. Kronenberg F. // Treatment of the Postmenopausal Women: Basic and Clinical Aspects / Ed. R. E. Lobo. — New York, 1981. — P. 885—907.
24. Miller V. M., Vanhoutte P. M. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 261. — P. 1022—1027.
25. Mosca L. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 949. — P. 181—185.
26. Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 1069—1075.
27. Neves-e-Castro M., Samsioe G., Doren M., O'Skouby S. // Maturitas. — 2002. — Vol. 42. — P. 255—258.
28. New Facts About: Estrogen/Progestin Hormone Therapy. WHO HRT Update Newsletter, July 2002. <http://nhlbi.nih.gov/whi/hrtupd/epfacts.htm>
29. Payne J. B., Reinhardt R. A., Nummikoski P. V. et al. // Osteoporos. Int. — 1999. — Vol. 10. — P. 34—40.
30. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. — Washington, 1998. — P. 690.
31. Rifai N., Russel W. G. Laboratory Measurement of Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins. — Washington, 1997. — P. 247.
32. Roussouw J. Release of the Results of the Estrogen Plus Progestin Trial of the Women's Health Initiative: Findings and Implication. Press Conference Remarks July 9, 2002. <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/hrtupd/roussouw.htm>
33. Stephen Hulley, Deborah Grady, Trudy Bush et al. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 280. — P. 605—613.
34. Thompson G. P. A Handbook of Hyperlipidemia. — London, 1989.
35. Tikkanen M. J., Kuusi T., Nikkila E. A. et al. // Maturitas. — 1986. — Vol. 8. — P. 7—17.
36. Viscoli C. M., Brass L. M., Keman W. N. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1243—1249.
37. Wen Y., Doyle M. C. T., Cooke T., Felly J. // Maturitas. — 2000. — Vol. 34. — P. 9—34.
38. The Writing Group for the PEPI Trial // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 273. — P. 199—208.
39. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288, N 3. — P. 321—333.

Поступила 29.09.03

## УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" В 2004 г.

### Клиническая эндокринология

- Айходжаева М. А., Рахимова Г. Н., Акбаров З. С., Залаялиева М. В., Ахмедова Ш. У. Значение одновременного определения содержания гликированных белков и антител к островковым клеткам у детей и подростков 3, 6—9
- Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л. Влияние ксеникала на показатели качества жизни у больных с метаболическим синдромом 1, 22—26
- Антюфьев В. Ф., Кодолова Ю. В. Оценка улучшения качества жизни больных с метаболическим синдромом 3, 16—21
- Баканова Т. Д., Семичева Т. В. Лечение андрогенами конституциональной задержки роста и пубертата у мальчиков 4, 26—29
- Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Лысенко М. А. Феохромоцитома у детей 5, 34—38
- Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Мешкова И. Е., Порошина Т. Е., Новик В. И., Красильникова Л. А., Коваленко И. Г. Опыт при-

менения бигуанида сиофора при поликистозе яичников 1, 41—44

- Берштейн Л. М., Вартанян Н. Л., Васильев Д. А., Гамаюнова В. Б. Антитела к островковой ткани поджелудочной железы у больных с гормонозависимыми опухолями 3, 13—15
- 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 1, 3—9
- Бурса Т. Р., Строков И. А., Новосадова М. В., Дрепа О. И., Аметов А. С. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании 1, 9—13
- Бутрова С. А. Эффективность глюкофажа в профилактике сахарного диабета типа 2 (по результатам исследования DPP) 4, 7—11



- Ветшев П. С., Подзолков В. И., Ипполитов Л. И., Родионов А. В., Полуни Г. В., Сотникова В. А. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма 6, 18—26
- Власова И. С., Беркетова Т. Ю., Фадеев В. В. Сравнение результатов измерений минеральной плотности костей у больных с эндокринопатиями 6, 26—29
- Глазнова Т. В., Бубнова Л. Н., Трунин Е. М., Кузмицев А. С., Павлова И. Е., Розанова О. Е. Продукция некоторых цитокинов у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы 3, 29—32
- Гончаров Н. П., Каця Г. В., Нижник А. Н., Добрачева А. Д., Тодуа Т. Н., Бритвин А. А., Вербовая Н. И. Репродуктивная функция у подростков и мужчин, проживающих в загрязненном диоксинами районе Самарской области 1, 26—29
- Дворяшина И. В., Антонов А. Б. Особенности метаболических расстройств, ассоциированных с инсулинорезистентным состоянием, у мужчин с ишемией миокарда и ангиографическими неизмененными коронарными артериями 4, 19—22
- Дворяшина И. В., Старкова Н. Т., Антонов А. Б., Моногарова Ю. Ю. Инсулинорезистентность и нарушение толерантности к жиру у мужчин с ишемической болезнью сердца и идеальной массой тела 5, 27—32
- 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 1, 30—33
- Дедов И. И., Калинин Н. Ю., Семичева Т. В., Кузнецова Э. С., Баканова Т. Д., Свердлов П. С., Прасолов В. С., Петеркова В. А., Рубцов П. М., Тюльпак А. Н. Молекулярный анализ гена *CYP21* у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы 4, 3—6
- Зыкова Т. А., Мельниченко Г. А., Стрелкова А. В., Савенко Б. А., Симонова Е. В., Дедов И. И. Применение метформина при синдроме поликистозных яичников 1, 34—40
- Ильин А. П., Богоявленский В. Ф., Смурякова Е. Е. Особенности течения хронической почечной недостаточности у больных сахарным диабетом, находившихся на гемодиализе 1, 13—18
- Конonenko И. В., Прокофьев С. А., Смирнова О. М. Функциональное состояние  $\beta$ -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых 1, 18—22
- Крайнова С. И., Крюкова И. В., Мкртумова Н. А., Кушлинский Н. Е., Антонова С. С., Юшков П. В., Кандрор В. И. Комплементзависимая антигиперандрогенная цитотоксичность сывороток больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы 5, 7—11
- Кушлинский Н. Е., Казанцева И. А., Герштейн Е. С., Харитиди Т. Ю., Лякина Л. Т., Калинин А. П. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор при заболеваниях щитовидной железы 3, 25—29
- Малаяская С. И. Изолированное пубархе у девочек 5, 14—18
- Мохорт Т. В. Динамика заболеваемости сахарным диабетом типа 1 среди детей и подростков Республики Беларусь, проживающих в различных экологических условиях 6, 14—18
- Рудакова И. Г. Особенности пароксизмальных расстройств и эпилепсии у больных с органическим гиперинсулинизмом 5, 32—34
- Савостьянов К. В., Чистяков Д. А., Петунина Н. А., Трухина Л. В., Балаболкин М. И., Носиков В. В. Генетическая предрасположенность к развитию диффузного токсического зоба в популяции Москвы 6, 10—13
- Семичева Т. В., Баканова Т. Д. Дифференциальная диагностика конституциональной задержки пубертата и гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков 3, 21—24
- Сибилева Е. Н. Сезонные особенности транзиторной гипертиреотропинемии у новорожденных 5, 11—14
- Сидоров П. И., Новикова И. А., Соловьев А. Г., Мулькова Н. Н. Внутренняя картина болезни при сахарном диабете типа 1 3, 3—6
- Старкова Н. Т., Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Давыдов А. Л., Хованская Т. П. Глюкозоиндуцированный термогенез у лиц с ожирением 4, 16—18
- Строков И. А., Гурфинкель Ю. И., Дрепа О. И., Аржиматова Г. Ш., Дамулин И. В., Аметов А. С., Яхно Н. Н. Влияние танакана на микроциркуляцию, состояние периферических нервов и сетчатки у больных сахарным диабетом типа 2 5, 18—23
- Трофимова И. В., Голиков П. П., Богатырев О. П., Полякова Г. А., Николаева Н. Ю. Надпочечниковые рецепторы II типа при первичном гиперальдостеронизме 4, 23—26
- Трусов В. В., Маризин С. А., Шмыкова Н. Е., Аксенов К. В. Результаты скрининга сахарного диабета типа 2 в Удмуртской Республике 3, 10—12
- Трусов В. В., Черемискина И. Б. Пролонгированная терапия диабетической нефропатии сулодексидом 4, 11—16
- Трусов В. В., Аксенов К. В., Черемискина И. Б. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути коррекции 5, 24—27
- Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование 5, 3—7
- Фадеев В. В., Бузишвили И. И., Абрамова Н. А., Брехуненко Т. Ф., Мельниченко Г. А. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба 6, 3—9

#### В помощь практическому врачу

- Гончаров Н. П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона) 6, 29—32
- Рекомендации по лабораторной диагностике заболеваний щитовидной железы 4, 29—39
- Суркова Е. В. Значение некоторых психологических факторов в контроле и лечении сахарного диабета 1, 44—47

#### Суждения, мнения, гипотезы

- Чичинадзе К. Механизмы регуляции полового поведения 1, 47—49

#### Заметки из практики

- Бондарь И. А., Климонтов В. В., Сорогина Л. Д. Идиопатический гипопаратиреоз с эпилепсией, атрофией зрительных нервов и синдромом "пустого" турецкого седла 3, 32—34
- Древал А. В., Губкина В. А., Камынина Т. С., Лосева В. А., Мельникова Е. В., Зенгер В. Г., Ашууров З. М., Исаев В. М., Слоева А. И., Макаренко М. Ф., Рябцева А. А., Лучков М. Ю., Крючкова Г. С. Три случая мукоромикоза у больных сахарным диабетом (Московская область) 5, 39—44
- Северская Н. В., Ильин А. А., Чеботарева И. В., Исаев П. А., Медведев В. С., Попучиев В. В., Румянцев П. О. Синдром Кушинга у больной медуллярным раком щитовидной железы 6, 33—35

#### Экспериментальная эндокринология

- Артыкбаева Г. М., Туракулов Я. Х. Экспрессия 5'-дейодиназы в различных опухолях щитовидной железы 3, 34—37
- Мухитдинова Х. Н., Стамова Л. Г., Расулов М. М. Влияние окситоцина на активность клеток переднего гипоталамуса при экспериментальном стрессе 4, 39—41
- Орловский М. А., Колесник Ю. М., Абрамов А. В. Влияние многократных введений холецистокинина 26—33 на  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетки островков Лангерганса в норме и при экспериментальном сахарном диабете типа 1 3, 37—41
- Панин Л. Е., Максимов В. Ф., Колпаков А. Р., Коростышевская И. М. Влияние адреналина и кортикостерона на захват и распределение атерогенных и антиатерогенных липопротеинов в миокарде 5, 45—48
- Пронина Т. С., Шитов Л. А. Циркадианный ритм гормонов надпочечников и щитовидной железы у взрослых собак и щенков 6, 32—42
- Савинова Н. В., Бутолин Е. Г. Влияние хронического стресса на показатели обмена коллагена в костной ткани крыс с аллоксановым диабетом 1, 49—51
- Сибаров Д. А., Коваленко Р. И., Шатик С. В., Ноздрачев А. Д. Индолные и олигопептидные фракции ткани эпифиза крысы при осмотическом стрессе 6, 36—38

#### Обзоры

- Бабицев В. Н. Рецепторы стероидных гормонов и их роль в развитии гипофизарных опухолей 5, 49—55
- Белова Ю. Ю., Марова Е. И., Шамарин В. М., Молитвословова Н. Н. Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии 2, 39—47
- Бондарь И. А., Климонтов В. В. Гипергомоцистеинемия: фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета 2, 24—29
- Бондарь И. А., Климонтов В. В. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия 2, 29—34
- Витебская А. В. Клинические синдромы, связанные с *SNOX*-геном 2, 10—15



- Дедов И. И., Вакс В. В. Аналоги соматостатина в лечении опухолей нейроэндокринной системы 6, 42—48
- Жушева Н. Ю., Рожинская А. Я., Крыжова Н. С. Влияние эстроген-гестагенной терапии на липидный состав крови и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе 6, 48—54
- Захаренко Р. В., Сиротин Б. З. К истории изучения зубной болезни на Дальнем Востоке 2, 54—55
- Колесник Ю. М., Орловский М. А. Пankреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 2, 3—10
- Марова Е. И., Бельченко Л. В., Манченко О. В., Кирпатовская Л. Е. Лучевая терапия в лечении аденом гипофиза 3, 41—48
- Мишунина Т. М. Компоненты ГАМКергической системы и ее функция в эндокринных железах 2, 15—23
- Мыскина Н. А., Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б. Процесс репарации трофических язв у больных сахарным диабетом 2, 34—38
- Привалов В. А., Переверзевцев Ю. Ю., Сергийко С. В. Эволюция хирургических доступов к надпочечникам 4, 48—52

- Резников А. Г. Перинатальная модификация развития нейроэндокринной системы: феномены и механизмы 4, 42—48
- Сыч Ю. П., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Сыркин А. Л., Ройтман А. П. Нарушения липидного обмена при субклиническом гипотиреозе 3, 48—52
- Фадеев В. В., Абрамова Н. А. Генетические факторы в патогенезе йоддефицитного зоба 1, 51—55
- Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых 2, 47—53

#### Юбилей

- Ефимов А. С. (к 75-летию со дня рождения) 3, 53
- Князев Ю. А. (к 70-летию со дня рождения) 4, 54
- Потемкин В. В. (к 70-летию со дня рождения) 3, 54
- Трошина Е. А., Абдулхабилова Ф. М., Мизурина Н. В., Платонова Н. М. Совместный проект Эндокринологического научного центра РАМН, Центра по йоддефицитным заболеваниям Минздрава РФ, скандинавской фармацевтической компании "Никомед" "Программа профилактики заболеваний щитовидной железы" ("Тиромобиль") 4, 52—53

### Вниманию читателей!

Подписка на журнал "Проблемы эндокринологии" открыта во всех отделениях связи.

Индивидуальные подписчики Москвы и Московской области могут подписаться на наш журнал и получать его непосредственно в издательстве "Медицина".

Тел. для справок 924-33-03.

Индекс по каталогу "Роспечать" для индивидуальных подписчиков 71462, для предприятий и организаций 71463.

## ДВА КАТАЛОГА —

## ДВА ВАРИАНТА ПОДПИСКИ

Для более полного удовлетворения потребностей подписчиков «Издательство "Медицина"» наряду с каталогом **АГЕНТСТВА "РОСПЕЧАТЬ"** включило свои журналы в **ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ**

Теперь подписчики могут получать наши журналы по адресной системе — заказными бандеролями (только в России).

### ВНИМАНИЕ!

Подписные индексы и стоимость подписки по этим каталогам различаются, так же как и условия доставки.

Спрашивайте каталоги на почте и выбирайте наиболее удобный для Вас вариант подписки!