

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3. 2006

Том 52

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

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

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 ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

119992 Москва, Б. Пироговская ул., 2,
строение 5

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Москва, Б. Пироговская ул., 2/6,
строение 18

Тел. (495) 248-72-46

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./факс (495) 248-33-24

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

Редактор *Л. Ф. Егорова*
Переводчик *Т. А. Четкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *А. М. Шувалова*

Сдано в набор 07.02.2006.
Подписано в печать 03.04.2006.
Формат 60 × 88¹/₄
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 9,85.
Заказ 427.

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. 52, 2006, № 3. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2006

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 52

май—июнь

3 • 2006

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.
КАНДРОП В. И. (ответственный секретарь)
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А.
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)
СТАРОСЕЛЫЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Сидоров П. И., Соловьев А. Г., Новикова И. А., Мулькова Н. Н.* Внутренняя картина болезни при сахарном диабете и ее зависимость от психодинамических особенностей нервной системы. 3
- Сакнов С. Н., Гамзатов О. Г., Битюков Ю. В., Малафеев А. В., Муратов А. В., Мирошникова В. Ю., Мова Т. А.* Офтальмохирургическая помощь больным сахарным диабетом в Краснодарском филиале ГУ МНТК "Микрохирургия глаза". 7
- Емельянов А. О.* Опыт применения помповой терапии и CGMS в практической диабетологии. 10
- Кураева Т. Л.* Аналоги инсулина в лечении сахарного диабета у детей и подростков. 13
- Бутнориене Ю., Норкус А., Шульцайте Р.* Распространенность сахарного диабета 2-го типа и других нарушений углеводного обмена в одном из районов Литовской Республики. 17
- Уирт А.* Снижение массы тела и улучшение состояния у больных с ожирением после применения препарата ксеникал (орлистат): XXL-исследование в сети первичной медицинской помощи. 21
- Шамов И. А., Ахмедов И. Г., Багомедова Н. В., Омарова Х. Г.* Распространенность ожирения в Республике Дагестан. 26
- Астафьева Л. И., Марова Е. И., Кадашев Б. А., Коршунов А. Г.* Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией. 30
- Пронин В. С., Агаджанян С. Э., Гитель Е. П., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И., Алексеева Т. М., Анциферов М. Б.* Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания. 33

Заметки из практики

- Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н., Пищухин А. А., Яровая И. С., Тюльпаков А. Н.* Болезнь Иценко—Кушинга на фоне синдрома тестикулярной феминизации. 40
- Малиевский О. А., Нурмухаметова Д. С., Петеркова В. А., Орлова Е. М., Семичева Т. В., Хебнер А.* Синдром Олгрова (триплет А) в практике детского эндокринолога. 43
- Андрянов А.* Тошачковая гипогликемия у пациентки, не страдающей сахарным диабетом. 45

Обзоры

- Ванушко В. Э., Фадеев В. В., Латкина Н. В., Федак И. Р., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А., Курилова О. А.* Хирургическое лечение диффузного токсического зоба. 50

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Sidorov P. I., Solovyev A. G., Novikova I. A., Mulkova N. N.* The clinical picture of diabetes mellitus and its relationship to the psychodynamic features of the nervous system. 3
- Sakhnov S. N., Gamzatov O. G., Bityukov Yu. V., Malafeyev A. V., Muratov A. V., Miroshnikova V. Yu., Mova T. A.* Eye surgical aid to patients with diabetes mellitus in the Krasnodar Branch of the state institution "Eye Microsurgery" Intersectorial Scientific-and-Technological Complex. 7
- Yemelyanov A. O.* Experience in using pump therapy and a glycemia monitoring system in diabetological care. 10
- Kurayeva T. L.* Insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus in children and adolescents. 13
- Butnoriene J., Norkus A., Sulcaite R.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus and other carbohydrate metabolic disturbances in an area of the Republic of Lithuania. 17
- Wirth A.* Reduction of body weight and co-morbidities by xenical (orlistat): The XXL- primary health care trial. 21
- Shamov I. A., Akhmedov I. G., Bagomedova N. V., Omarova Kh. G.* Prevalence of obesity in the Republic of Daghestan. 26
- Astafyeva L. I., Marova Ye. I., Kadashev B. A., Korshunov A. G.* Comparative study of prolactin-secreting and hormonally inactive pituitary adenomas in patients with moderate hyperprolactinemia. 30
- Pronin V. S., Agadzhanian S. E., Gitel Ye. P., Molitvoslova N. N., Marova Ye. I., Alekseyeva T. M., Antsiferov M. B.* The clinical features of acromegaly and its treatment policy according to age at the onset of disease. 33

Clinical Notes

- Dzeranova L. K., Giniyatullina Ye. N., Pishchulin A. A., Yarovaya I. S., Tyulpakov A. N.* Itsenko-Cushing disease in the presence of testicular feminization syndrome. 40
- Maliyevsky O. A., Nurmukhametova D. S., Peterkova V. A., Orlova Ye. M., Semicheva T. V., Khebner A.* Allgrow syndrome (triplet A) in a child endocrinologist's practice. 43
- Andrianov A.* Fasting hypoglycemia in a female patient without diabetes mellitus. 45

Reviews

- Vanushko V. E., Fadeyev V. V., Latkina N. V., Fedak I. R., Kuznetsov N. S., Melnichenko G. A., Kurilova O. A.* Surgical treatment for diffuse toxic goiter. 50

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-092:612.821]-07

П. И. Сидоров¹, А. Г. Соловьев¹, И. А. Новикова², Н. Н. Мулькова¹**ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕЕ ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПСИХОДИНАМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**¹Северный государственный медицинский университет; ²Поморский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Архангельск

С целью выявления особенностей внутренней картины болезни при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типов и ее зависимости от психофизиологических показателей обследовано 90 больных с СД 1-го типа и 60 — с СД 2-го типа. Выявлено, что гипернозогнозический тип реакции на болезнь с тревожным и ипохондрическим типами отношения к болезни чаще наблюдался у лиц с высокой личностной тревожностью, преобладанием процессов торможения, низкой подвижностью нервных процессов, низкой потребностью в деятельности и освоении предметного мира, низким уровнем активации, деятельности, жизненного тонуса и высоким уровнем эмоционального реагирования на ситуацию. Гипонозогнозический тип связан с низкой личностной тревожностью, преобладанием процессов возбуждения, высокой подвижностью нервных процессов, высокой потребностью в деятельности и освоении предметного мира, высокой скоростью выполнения операций при осуществлении какой-либо деятельности и низкой эмоциональностью. Выявленные особенности говорят о взаимосвязи психодинамических свойств личности и формирования типа отношения к болезни. Для адекватной коррекции СД при организации помощи больным необходим учет их психодинамических особенностей, т. е. преобладания процессов возбуждения или торможения, подвижности нервной системы, уровня потребности в деятельности, скорости ее выполнения, уровня тревожности и эмоционального реагирования, от которых зависит тип отношения к болезни.

Ключевые слова: сахарный диабет, внутренняя картина болезни, тип отношения к болезни, психофизиологические особенности

A hundred and fifty patients with types 1 (n = 90) and 2 (n = 60) diabetes mellitus (DM) were examined to elucidate its clinical picture and its relationship to psychophysiological parameters.

Hypernosognosia with anxiety and hypochondria was found to be more common in high-anxiety persons with a preponderance of inhibitory processes, with a low agility of nervous processes, a low need for activities and familiarization of disciplines, low levels of activation, activities, vitality, and a high emotional response to a situation. Hyponosognosia is associated with a low anxiety, a preponderance of excitative processes, with a high agility of nervous processes, a great need for activities and familiarization of disciplines, a prompt performance of operations while making any activity, and a low emotionality. The found specific features suggest that there is a relationship of the psychodynamic traits of a personality to the formation of the type of an attitude to the disease. For adequate correction of DM, when an aid delivered to the patients, it is necessary to take into account their psychodynamic traits, i.e. the predominance of excitative or inhibitory processes, the agility of nervous processes, the need for activities, the speed of its performance, the level of anxiety and emotional responsiveness, which determine the type of an attitude to the disease.

Key words: diabetes mellitus, clinical picture of disease, type of an attitude to disease, psychophysiological features.

Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам систем здравоохранения практически всех стран мира [4]. С каждым годом растет потребность лечения не болезни, а больного человека с его индивидуальной неповторимой конструкцией психосоматических отношений. Любое болезненное состояние с точки зрения психосоматического подхода является расстройством личностного бытия человека, проявляющимся не только нарушением его биологического статуса, но также сопутствующей психической и социально-ролевой деперсонализацией [9]. Более 90% больных СД имеют пограничные психические расстройства в виде невротоподобных нарушений и патологического развития личности [3].

Внутренняя картина болезни (ВКБ) — это возникающий у больного целостный образ своего заболевания. На формирование ВКБ влияют различные факторы: характер заболевания, его острота и темп развития, особенности личности в предшествующий болезни период и др. [1, 8].

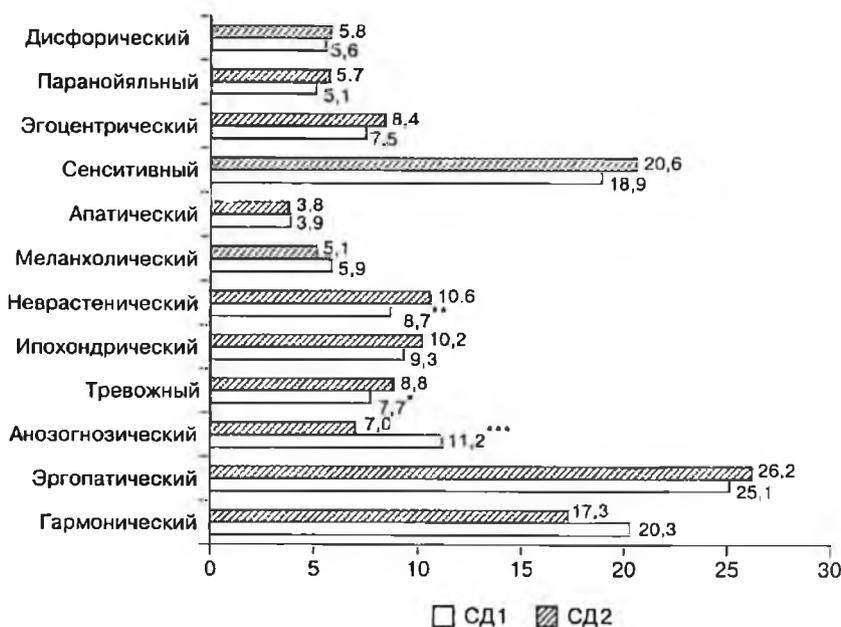
Специфика и сила эмоциональных переживаний зависят от психодинамических свойств личности, к которым относятся сила нервной системы, ее функциональное состояние, тревожность, экстраверсия, импульсивность и эмоциональность [2, 5, 6, 13].

Актуальность изучения зависимости типа отношения к болезни (ТОБ) от психодинамических свойств нервной системы обусловлена необходимостью уточнения механизмов формирования ВКБ при СД для разработки адекватных подходов к управлению заболеванием.

Цель исследования — выявление особенностей ВКБ при СД 1-го типа (СД1) и 2-го типа (СД2) и ее зависимости от психофизиологических показателей.

Материалы и методы

Обследовано 150 пациентов с диагнозом СД, проходивших лечение в поликлинике при городской больнице № 2 Северодвинска; из них 90 больных СД1 (средний возраст $32,5 \pm 1,3$ года; 46 муж-



Показатель ТОб (в баллах) у больных СД1 и СД2.

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

чин и 44 женщины) и 60 больных СД2 (средний возраст — $52,8 \pm 1,1$ года; 11 мужчин и 49 женщин).

Длительность заболевания при СД1 составляла $11,7 \pm 0,9$ года, при СД2 — $10,3 \pm 0,9$ года. Тяжелые осложнения имели на момент обследования 25,6% больных СД1 и 33,3% — СД2; не имели осложнений — 34,4 и 26,7% больных соответственно. Инсулинотерапию получали все пациенты с СД1 и 53% — с СД2. Все обследованные прошли обучение в "школе диабета", обладали навыками самоконтроля, самостоятельного управления заболеванием.

В исследовании использовали методику "Тип отношения к болезни" для определения сложившегося под влиянием болезни комплекса отношений к заболеванию и лечению, к врачам и медперсоналу, к родным и близким, окружающим, к работе и учебе, к одиночеству, к прошлому и будущему [7]. По результатам опроса диагностировали 12 типов отношения к болезни: гармонический, эргопатический, анозогностический, тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический, апатический, сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный, дисфорический (см. рисунок). Гармонический ТОб характеризуется трезвой оценкой своего состояния, активным содействием успеху лечения, нежеланием обременять окружающих своей болезнью. Для эргопатического типа характерны выраженное стремление продолжать работу "во что бы то ни стало", "уход в работу". Анозогностический тип характеризуется активным отбрасыванием мысли о болезни и ее последствиях, пренебрежительным отношением к болезни, тревожный тип — беспокойством и мнительностью в отношении неблагоприятного развития заболевания, поиском информации о болезни и ее лечении, угнетенным настроением. Ипохондрический тип отличается сосредоточенностью на субъективных не-

приятных ощущениях и стремлением рассказывать о них окружающим. Неврастенический тип характеризуется раздражительностью, особенно при болезненных ощущениях, нетерпеливостью. Апатический тип отличает безразличие к себе и течению болезни, неверие в выздоровление; сенситивный — озабоченность неблагоприятным отношением окружающих в связи с болезнью, боязнь стать обузой; меланхолический — пессимистическое отношение к болезни, неверие в выздоровление. Эгоцентрический тип характеризуется требованием исключительной заботы, выставлением напоказ страданий с целью безраздельного завладения вниманием окружающих. Для паранойяльного типа характерны крайняя подозрительность к лекарствам и процедурам, обвинение окружающих в возможных осложнениях действий лекарств; для дисфорического — мрачно-озлобленное настроение, ненависть к здоровым, обвинения в своей болезни других лиц.

Значение болезни в восприятии больного (масштаб нозогнозии) может преувеличиваться (гипернозогнозия), преуменьшаться (гипонозогнозия), болезнь может полностью игнорироваться (анозогнозия) или восприниматься адекватно (нормонозогнозия). Для проведения дальнейшего анализа результаты опроса были объединены в зависимости от масштаба нозогнозии в 4 названные выше группы.

С целью выявления психодинамических особенностей нервной системы больных мы применяли тестовые психофизиологические методики: опросник структуры темперамента В. М. Русалова [11], методику диагностики темперамента Я. Стреляу [12]; тест тревожности Спилберга—Ханина (для оценки ситуативной и личностной тревожности) [10].

С помощью методики Я. Стреляу, разработанной на основе дифференциально-психофизиологической концепции Павлова—Теплова, изучали 3 основные характеристики психодинамических свойств личности: силу процессов возбуждения, силу процессов торможения и подвижность нервных процессов (табл. 1). Тест включает 3 шкалы, которые представляют собой анкету из 134 вопросов. Выраженность силы процессов возбуждения и торможения, а также их подвижности оценивали по сумме баллов, полученных за ответы на вопросы. Оценку в 42 балла и более рассматривали как высокую степень выраженности каждого свойства.

По методике структуры темперамента В. М. Русалова исследовали такие психофизиологические показатели, как эргичность — потребность в деятельности, в освоении предметного мира, уровень активации, деятельности, жизненного тонуса; социальная эргичность — потребность в социальном контакте, социальная активность (общительность); пластичность — особенности переключения с одного вида деятельности на другой, выбор форм

Таблица 1

Зависимость психодинамических характеристик от ТООБ (в баллах) у больных СД (по опроснику Я. Стреляу)

Характеристика	Нормонозогностический тип		Гипонозогностический тип		Гипернозогностический тип	
Сила процессов возбуждения	49,53 ± 1,49 в**	55,72 ± 2,55 в**	55,03 ± 2,13 в***	51,61 ± 1,71 в*	42,93 ± 2,48 а**, б***	44,76 ± 2,64 а**, б*
Сила процессов торможения	53,81 ± 3,00	56,82 ± 2,01	54,91 ± 2,05	58,28 ± 1,59	55,22 ± 2,18	54,48 ± 2,97
Уравновешенность нервных процессов	0,96 ± 0,06	0,99 ± 0,07	1,22 ± 0,23	0,87 ± 0,04	0,79 ± 0,06	0,83 ± 0,04
Подвижность нервных процессов	49,92 ± 2,22	52,84 ± 3,37 в*	53,41 ± 2,32 в**	52,22 ± 2,26 в*	43,53 ± 2,84 б**	43,78 ± 2,77 б*, а*

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия достоверны при * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению с а — нормонозогностическим, б — гипонозогностическим, в — гипернозогностическим типом.

предметной деятельности; социальная пластичность — включение в социальное взаимодействие, уровень готовности к вступлению в контакт; темп — скорость выполнения операций при осуществлении какой-либо деятельности; социальный темп — скорость вербализации, быстрота говорения; эмоциональность — особенности эмоционального реагирования на ситуацию, уровень тревожности; социальная эмоциональность — эмоциональность в коммуникативной сфере (табл. 2). Более высокие суммы баллов соответствуют большей выраженности данных свойств у обследуемого и наоборот.

Шкалу самооценки тревожности, разработанную Ч. Д. Спилбергером (США) и адаптированную Ю. Л. Ханиным (1982), использовали с целью оценки больными уровня реактивной тревожности (состояние в данный момент) и личностной тревожности (устойчивая характеристика человека). Личностная тревожность характеризуется устойчивой склонностью пациента воспринимать различные ситуации как угрожающие, реагировать на них состоянием тревоги. Реактивная тревожность сопровождается напряжением, беспокойством, нервозностью, вызывает нарушения внимания. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Определенный уровень тревожности — естественная и обязательная особенность личности. Результат оценивали по сумме баллов: до 30 — низкая тревожность, 31—45 — умеренная, 45 и более — высокая.

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ с использованием программы Statistica 6.0; оценку достоверности различий — по критерию Стьюдента ($p < 0,05$), корреляционной

связи — по критерию Пирсона; использовали факторный анализ.

Результаты и их обсуждение

У всех больных СД преобладал эргопатический ТООБ, значимыми являлись также гармонический и сенситивный.

При СД1 доминировали анозогностический и гармонический ($p < 0,001$), а при СД2 чаще встречались тревожный ($p < 0,05$) и неврастенический ($p < 0,05$) ТООБ.

В результате анализа масштаба нозогнозии установлено, что у больных СД2 чаще, чем при СД1, выявлялась гипернозогнозия, причем как с интерпсихической, так и с интрапсихической направленностью. Переоценка болезни и сосредоточенность на ее проблемах коррелировали с длительностью заболевания ($r = 0,33$), что свидетельствует о большей фиксированности на телесных ощущениях с присоединением осложнений заболевания. Гипонозогностический ТООБ при СД2 был характерен для лиц более молодого возраста ($r = 0,34$), что, вероятно, связано с попыткой сохранения ими социального статуса. У женщин с СД1 и СД2 чаще встречалась гипернозогнозия ($r = 0,33$) с предрасположенностью к формированию ипохондрического, тревожного и эгоцентрического вариантов реагирования на болезнь, а у мужчин — гипонозогнозия ($r = 0,34$). Это свидетельствует о большей сосредоточенности на болезненных проявлениях у женщин и об игнорировании их с попыткой сохранения статуса здорового человека у мужчин.

Обращает на себя внимание преобладание чистых ТООБ: 70% при СД1 и 65% при СД2. Социально-адаптированные ТООБ (гармонический, эргопатиче-

Таблица 2

Зависимость свойств темперамента от ТООБ (в баллах) у больных СД (по тесту В. М. Русалова)

Свойства темперамента	Нормонозогностический тип		Гипонозогностический тип		Гипернозогностический тип	
Предметная эргичность	4,50 ± 0,62 б*в*	6,55 ± 0,85	5,98 ± 0,68 а*	5,35 ± 0,92	4,28 ± 0,48 б*	5,35 ± 0,92
Социальная эргичность	5,42 ± 0,63	6,22 ± 1,4	6,52 ± 0,64	6,74 ± 0,95	6,08 ± 0,91	6,09 ± 0,80
Пластичность	6,12 ± 0,75	6,03 ± 0,96	5,44 ± 0,78	5,92 ± 0,46	4,57 ± 0,86	4,32 ± 0,85
Социальная пластичность	4,62 ± 0,68	4,01 ± 0,86	4,82 ± 0,58	3,66 ± 0,47	4,11 ± 0,60	4,48 ± 0,65
Темп реакций	6,83 ± 0,77	7,72 ± 0,61 в**	6,33 ± 0,66	6,05 ± 0,95	5,58 ± 0,86	5,53 ± 0,81 а**
Социальный темп	6,11 ± 0,73	5,82 ± 1,64	6,08 ± 0,60	5,83 ± 0,49	5,73 ± 0,92	5,01 ± 0,75
Эмоциональность	5,53 ± 0,86	7,53 ± 1,38	5,78 ± 0,87	6,01 ± 0,74 а*	6,46 ± 1,09	7,87 ± 0,83 б*
Социальная эмоциональность	6,91 ± 0,42	8,53 ± 0,51	6,08 ± 0,65	8,12 ± 1,31	7,18 ± 0,94	7,37 ± 0,92

ский, анозогностический) преобладали у всех обследованных. При СД1 они встречались в 69% случаев и при СД2 — в 62%. Недооценка заболевания имела место у 43% больных СД1 и 45% больных СД2. Гипернозогнозия с фиксацией на проблемах болезни, предрасполагающая к социальной дезадаптации, встречалась значительно реже — при СД1 в 31% случаев, при СД2 — в 38%.

При проведении факторного анализа результатов методики ТОБ в целом выявлены сходные факторы у больных СД1 и СД2 (табл. 3), но имелись и некоторые различия. Так, фактор I при СД1 (36,5% выборки) образовывали сенситивный и эгоцентрический, а при СД2 (37,3%) — эгоцентрический и анозогностический ТОБ; к фактору II относились при СД1 (24,3%) ипохондрический и тревожный, а при СД2 (25,7%) — меланхолический и паранойяльный ТОБ; фактор III включал при СД1 (17,95) эргопатический и гармонический, а при СД2 (16,9%) — сенситивный и гармонический ТОБ. Данные факторного анализа подтверждают сложность и неоднозначность ВКБ при СД обоих типов.

На формирование ВКБ влияет большой комплекс факторов, в том числе и психодинамические особенности больных. Личностная тревожность с оценкой более 50 баллов при СД1 выявлена у 29% больных, а СД2 — у 52%. Ситуативная тревожность более 50 баллов при СД1 наблюдалась у 8%, при СД2 — у 12% больных. Выявлена корреляционная зависимость между личностной тревожностью и ТОБ с гипернозогностической направленностью, такими как тревожный ($r = 0,38$), ипохондрический ($r = 0,29$), неврастенический ($r = 0,36$), меланхолический ($r = 0,31$), сенситивный ($r = 0,30$), паранойяльный ($r = 0,31$), дисфорический ($r = 0,31$). Это свидетельствует о том, что на фоне высокой личностной тревожности чаще формируются гипернозогностические типы реакции на болезнь. Личностная тревожность и показатели гипонозогнозии имели обратную связь ($r = -0,34$), в том

числе анозогностический ТОБ ($r = -0,38$). Это может указывать на то, что с повышением тревожности гипонозогностические реакции встречаются реже.

По опроснику Я. Стреляу у пациентов с СД обоих типов обнаружены достаточно высокие показатели таких психодинамических свойств личности, как сила возбуждения, сила торможения, подвижность. Сила процессов возбуждения имела корреляционную связь с анозогностическим ($r = 0,49$) и обратную — с ипохондрическим ($r = -0,31$), неврастеническим ($r = -0,34$), меланхолическим ($r = -0,34$) ТОБ, что свидетельствует о большей склонности к игнорированию своего заболевания лицами с преобладанием процессов возбуждения. Отмечена значимая обратная связь показателей гипонозогнозии ($r = 0,47$) с личностной тревожностью ($r = -0,49$), что указывает на недооценку тяжести своей болезни пациентами с низкой тревожностью. Обнаружена корреляционная связь между подвижностью нервных процессов и преобладанием анозогностического ТОБ ($r = 0,49$), показывающая стремление лиц с подвижной нервной системой сохранить свой социальный статус и игнорировать болезнь. Снижение подвижности нервной системы предрасполагает к ипохондрическому, неврастеническому и меланхолическому ТОБ (соответственно $r = 0,31$, $r = 0,34$, $r = 0,34$); аналогичная зависимость — с преобладанием гипонозогнозии ($r = 0,41$) и обратная связь — с проявлением гипернозогнозии ($r = 0,40$). При снижении подвижности нервных процессов отмечалась склонность к проявлению повышенной тревожности ($r = -0,47$). Имело место повышение коэффициента, отражающего соотношение процессов возбуждения и торможения при гипонозогнозии ($p < 0,05$), что также указывает на преобладание процессов возбуждения у лиц с гипонозогнозией.

При различных ТОБ у больных СД отмечены достоверные различия нейропсихологических характеристик. Так, больные СД1 и СД2 с гипернозогностическим ТОБ имели достоверно более низкую силу возбуждения по сравнению с гипонозогностическим ($p < 0,001$, $p < 0,05$) и нормонозогностическим ($p < 0,01$, $p < 0,01$) ТОБ. У пациентов с СД1 и гипернозогностическим ТОБ отмечены самые низкие показатели подвижности нервных процессов по сравнению с гипонозогностическим — при СД1 ($p < 0,01$) и СД2 ($p < 0,05$). Выявленные результаты подтверждают влияние особенностей темперамента на восприятие болезни. Нормонозогностический ТОБ у всех обследованных отличала наибольшая уравновешенность психических процессов, что, безусловно, способствовало их лучшей социальной адаптации, но не обязательно лучшей компенсации СД. При СД2 имело место некоторое преобладание процессов торможения над процессами возбуждения, что, вероятно, обусловлено более старшим возрастом обследуемых.

Выявлена корреляционная связь между показателями компенсации заболевания при СД2 и силой процессов возбуждения. Чем выше был уровень процессов возбуждения, тем ниже значения глики-

Таблица 3

Структура факторных нагрузок показателей методики ТОБ у больных СД1 и СД2

СД1		СД2	
Тип отношения к болезни	Факторная нагрузка	Тип отношения к болезни	Факторная нагрузка
<i>Фактор I</i>			
Сенситивный	-0,80	Эгоцентрический	-0,82
Эгоцентрический	-0,75	Анозогностический	0,76
Паранойяльный	0,74	Дисфорический	0,74
Апатический	-0,74	Ипохондрический	0,72
Дисфорический	0,67	Тревожный	0,70
Анозогностический	0,66	—	—
<i>Фактор II</i>			
Ипохондрический	0,75	Меланхолический	0,71
Тревожный	0,63	Паранойяльный	-0,68
Неврастенический	-0,58	Ипохондрический	0,64
<i>Фактор III</i>			
Эргопатический	0,71	Сенситивный	0,77
Гармонический	0,60	Гармонический	-0,66
Анозогностический	0,60	Апатический	0,60

рованного гемоглобина (Hb A_{1c}) ($r = 0,42$) и показатели гликемии ($r = 0,36$).

При анализе результатов по тесту В. М. Русалова выявлено, что пациенты с СД1 гипонозогнозического ТОБ имели большую эргичность по сравнению с больными с нормонозогнозическим ($p < 0,05$) и гипернозогностическим ($p < 0,05$) ТОБ, что указывает на большую энергичность и деятельность пациентов. При СД2 у больных с гипернозогностическим ТОБ отмечены более низкие значения темпа реакции по сравнению с нормонозогностическим ($p < 0,01$), что говорит о более низком темпе реакции у лиц, сосредоточенных на своей болезни. Пациенты с СД2 и гипернозогностическим ТОБ были более эмоциональными по сравнению с больными с гипонозогностическим типом ($p < 0,01$), что указывает на большую эмоциональность лиц, фиксированных на своей болезни.

Отмечена корреляционная зависимость показателей гликемии и Hb A_{1c} у больных СД2 от таких свойств личности, как предметная эргичность ($r = 0,38$) и пластичность ($r = 0,35$). Чем выше были темп или скорость реакций, тем ниже показатели гликемии ($r = 0,40$), а чем выше социальный темп, тем ниже показатели Hb A_{1c} ($r = 0,32$).

Выводы

1. Гипернозогностический тип реакции на болезнь с тревожным, ипохондрическим ТОБ чаще наблюдается у лиц с высокой личностной тревожностью, преобладанием процессов торможения, низкой подвижностью нервных процессов, низкой потребностью в деятельности и освоении предметного мира, низким уровнем активности, деятельности, жизненного тонуса и высоким уровнем эмоционального реагирования на ситуацию.

2. Гипонозогностический тип связан с низкой личностной тревожностью, преобладанием процессов возбуждения, высокой подвижностью нервных процессов, высокой потребностью в деятель-

ности и освоении предметного мира, высокой скоростью выполнения операций при осуществлении какой-либо деятельности и низкой эмоциональностью.

3. Выявленные особенности указывают на взаимосвязь психофизиологических характеристик, в частности — психодинамических свойств нервной системы, и формирования ТОБ.

4. При организации помощи больным СД для адекватной компенсации заболевания необходимо учитывать психодинамические особенности пациентов, т. е. преобладания процессов возбуждения или торможения, подвижности нервной системы, уровня потребности в деятельности, скорости ее выполнения, уровня тревожности и эмоционального реагирования, от которых зависит ТОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вассерман Л. И. // Психологическая диагностика отношения к болезни. — Л., 1990. — С. 8—16.
2. Данилова Н. Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. — М., 1992.
3. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
4. Дедов И. И. Обучение больных сахарным диабетом. — М., 1999.
5. Иващенко О. И., Берус А. В., Жураев А. Б. и др. // Физиол. человека. — 1999. — Т. 25, № 2. — С. 46—55.
6. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология. — СПб., 2001.
7. Методические рекомендации для психологической диагностики типов отношения к болезни. — Л., 1987.
8. Николаева В. В. Влияние хронической болезни на психику. — М., 1987.
9. Парцериак С. А. Стресс, вегетозы, психосоматика. — СПб., 2002.
10. Практикум по общей экспериментальной и прикладной психологии / Под ред. А. А. Крылова, С. А. Маничева. — СПб., 2000.
11. Русалов В. М. // Вопр. психол. — 1985. — № 4. — С. 19—33.
12. Стреляя Я. Роль темперамента в психическом развитии. — М., 1982.
13. Циркин В. И., Трухина С. И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека. — М.; Н. Новгород, 2001.

Поступила 06.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 617.7-02:616.379-008.64]-053.2-089

С. Н. Сахнов, О. Г. Гамзатов, Ю. В. Битюков, А. В. Малафеев, А. В. Муратов, В. Ю. Мирошникова, Т. А. Мова

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В КРАСНОДАРСКОМ ФИЛИАЛЕ ГУ МНТК "МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА"

Краснодарский филиал ГУ МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С. Н. Федорова, Росздрава

Создание отдела витреоретинальной хирургии "Диабет глаза" и введение ставок врачей-специалистов в структуру анестезиологического отделения увеличило поток больных, поступающих на оперативное лечение, за счет пациентов с СД. Затраты на покупку диагностического оборудования и медикаментов, оплату дополнительных врачебных ставок компенсируются увеличением операционной активности. Активная лечебно-диагностическая тактика позволяет выявлять СД, проводить предоперационную коррекцию терапии без госпитализации в профильный стационар, сокращая время предоперационной подготовки. Учитывая опыт организации работы с больными СД и большую потребность в офтальмохирургической помощи у данных больных, считаем необходимым дальнейшее развитие эндокринологической службы и создание новых лечебно-хирургических центров данного профиля.

Ключевые слова: офтальмологическая помощь больным сахарным диабетом

The setting up of a vitreoretinal surgery department "Eye Diabetes" and the introduction of the basic rates of medical officers into the structure of an anesthesiological department have increased the flow of patients referred for surgical treatment at the expense of patients with diabetes mellitus (DM). The charges for purchase of diagnostic equipment and medicines, those for additional rates of

medical officers are compensated for by the increased activity. The active treatment-and-prevention tactics allows detection of DM, preoperative correction without hospitalization to a specialized hospital, by reducing the time of preoperative preparation. By taking into account the experience in working with patients with DM and their great need for eye surgical aid, the authors consider it necessary to develop an endocrinological service in future and to set up new medical surgical centers of this specialty.

Key words: ophthalmological aid to patients with diabetes mellitus.

Одной из сложнейших проблем офтальмохирургии является лечение больных сахарным диабетом (СД). При СД тяжелым осложнением является поражение микроциркуляторного русла [1, 4]. Рецидивирующие кровоизлияния в стекловидное тело, образование гиалиновых мембран вызывают тракционные отслойки сетчатки с быстро прогрессирующей необратимой потерей зрения [4]. Зачастую своевременность оказания помощи приобретает решающее значение. Поражение различных органов при СД приводит к нарушению жизненно важных функций организма [1—3]. Отсутствие стационара в Краснодарском филиале (КФ) МНТК "Микрохирургия глаза" ограничивало возможности лечения больных с угрозой нарушения жизненно важных функций, требующих интенсивной терапии или реанимации. Ранее такие больные для коррекции углеводного обмена и лечения сопутствующей патологии направлялись к профильным специалистам. Ограниченный коечный фонд для офтальмохирургических пациентов в стационарах края фактически не давал данным больным возможности получить своевременную помощь.

В последние годы наблюдается быстрый рост заболеваемости СД [2, 3]. На диспансерном учете в Краснодарском крае находится более 95 тыс. больных СД, в том числе СД 1-го типа — 13 850 человек. По данным главного эндокринолога Краснодара, в городе насчитывается 18 478 больных СД, в том числе СД 1-го типа — 2384. Среди больных СД диагноз ретинопатии поставлен 5598 (30%), у 276 больных отмечена полная слепота. В действительности больных СД 2-го типа гораздо больше, так как пациенты обращаются к врачу лишь при появлении поздних сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей, потеря зрения и т. д.) [1, 4]. Лазерное и хирургическое лечение у значительной части больных оказывается малоэффективным из-за поздней диагностики диабетической ретинопатии (ДР).

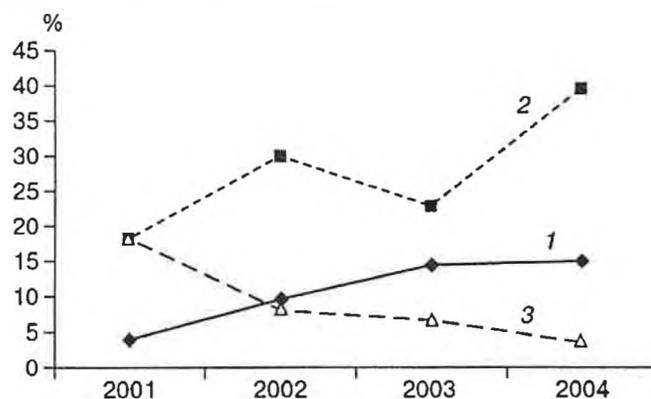
Учитывая социальную значимость профилактики [3] и лечения поражений глаз при СД, в нашем филиале создано новое структурное подразделение — отдел витреоретинальной хирургии "Диабет глаза". В структуру анестезиологического отделения введены должности эндокринолога и кардиолога, создан круглосуточный врачебный пост для оказания интенсивной терапевтической и реанимационной помощи. Благодаря такой реорганизации значительно расширены показания для лечения больных в филиале, появилась возможность проводить интенсивную предоперационную подготовку в условиях пансионата. В настоящее время в КФ МНТК не только оперируют больных с сопутствующим компенсированным СД, но и принимают на предоперационную подготовку и операцию также больных впервые выявленным и даже декомпенсированным СД. В результате широкого ин-

формирования пациентов и врачей Краснодарского края о создании в филиале эндокринологической службы, о положительных результатах комплекса лечебных мероприятий у данных больных резко увеличилась обращаемость пациентов с сопутствующим СД в КФ МНТК (см. рисунок).

На рисунке виден рост доли обращений за помощью больных СД, связанный с созданием эндокринологической службы в КФ МНТК, причем наибольшие темпы роста отмечаются среди самых тяжелых больных с инсулинзависимыми некомпенсированными формами СД. Внедрение в лечебную практику интенсивной предоперационной подготовки позволило значительно снизить количество отмен операций из-за декомпенсации СД (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что за 2004 г. офтальмохирургическая помощь была оказана 694 пациентам с декомпенсированным СД, которым ранее пришлось бы ожидать очереди на операцию в многопрофильном стационаре. Эти показатели значительно превышают показатели 2001 г., когда было решено создать отдел витреоретинальной хирургии "Диабет глаза".

В КФ МНТК больным СД проводят операции по поводу осложненной диабетической катаракты (лазерная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ, факоемульсификация, экстракапсулярная экстракция катаракты с ИОЛ и т. д.), вторичной глаукомы (непроникающая глубокая склерэктомия, лазерная гониопластика, лазерная деструкция цилиарного тела и др.). При ДР выполняют лазерную коагуляцию сетчатки в 2—4 этапа. Проводят хирургическое лечение пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), осложнившейся гемофтальмом, отслойкой сетчатки, неоваскулярной глаукомой. При отслойке сетчатки и гемофтальме выполняют субтотальную закрытую витрэктомия (СЗВ) с удалением гиалиоидной мембраны с эндо-



Частота СД в общем количестве обращений и диагностика эффективности предоперационной подготовки больных СД.

1 — больные СД среди всех обратившихся, 2 — больные с декомпенсацией СД, 3 — отмена операции из-за декомпенсации СД.

Таблица 1

Структура поступления больных СД в КФ МНТК за 2001—2004 гг.

Тип СД	Все больные СД				Больные с декомпенсированным СД				Число отмены операций из-за декомпенсации СД			
	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004	2001	2002	2003	2004
1-й	127 (1,2)	213 (2,1)	236 (2,2)	460 (3,8)	н. д.	122 (57,3)	145 (61,4)	322 (70)	н. д.	33 (15,5)	28 (11,9)	14 (3,0)
2-й	303 (2,8)	751 (7,3)	1303 (11,9)	1306 (10,9)	н. д.	165 (22,0)	205 (15,7)	372 (28,5)	н. д.	43 (5,7)	70 (5,4)	43 (3,3)
Всего...	430 (4,0)	964 (9,4)	1539 (14,1)	1766 (14,7)	78 (18)	287 (29,8)	350 (22,7)	694 (39,3)	78 (18,1)	76 (7,9)	98 (6,4)	57 (3,2)

Примечание. Здесь и в табл. 2: н. д. — нет данных. В скобках — процент.

Таблица 2

Выявляемость СД среди всех обследованных в КФ МНТК в 2001—2004 гг.

Все обследованные больные				Больные с впервые выявленным СД				Число отмен операций в связи с декомпенсацией сопутствующей соматической патологии			
2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.
10 817	10 248	10 930	11 985	н. д.	122 (1,2)	145 (1,3)	246 (2,1)	н. д.	150	98	57

лазеркоагуляцией и тампонадой силиконовым маслом.

Проанализированы истории болезни 212 пациентов (250 оперированных глаз). Среди них было 64% женщин, 46% мужчин, средний возраст больных — 49 лет. Период наблюдения у разных больных составил от 6 мес до 3 лет. Давность заболевания СД от 9 до 22 лет. Больных СД 1-го типа было 124, 2-го типа — 88. Всем пациентам произведена СЗВ с максимальным удалением патологически измененного стекловидного тела, пролифератов, шварт, мембран. При оценке непосредственных итогов комплексного хирургического лечения учитывали как функциональные, так и анатомические результаты. Положительным результатом считали восстановление прозрачности витреальной полости, ликвидацию или уменьшение неоваскуляризации ДЗН, сетчатки, тракционной отслойки. Лучшие результаты получены у больных с ранней стадией ПДР. Улучшение зрительных функций отмечено у большинства пациентов. Менее значительные результаты получены у больных с развитой стадией ПДР. Наиболее серьезные осложнения, ведущие к слепоте, в основном возникают в первые 5—6 мес после операции среди пациентов с запущенной формой заболевания. В раннем послеоперационном периоде острота зрения увеличилась у 96 (38,4%) человек, в отдаленном — у 126 (50,4%). Прекращение роста пролиферативной ткани в ранних стадиях ПДР отмечено в подавляющем большинстве случаев. Стабильность зрительных функций в послеоперационном периоде зависит от степени компенсации углеводного обмена и устойчивости АД в этом периоде. При поддержании уровня гликемии натощак до 7 ммоль/л и в течение дня до 10 ммоль/л, уровня гликированного Hb A_{1c} не более 8% наблюдали наилучшие результаты хирургического лечения. При неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и некомпенсированной артериальной гипертензии в послеоперацион-

ном периоде зрительные функции были нестабильны.

Следует также отметить профилактическую направленность работы эндокринологической службы КФ МНТК (табл. 2).

Ежемесячно на приеме впервые выявляется более 20 больных с СД (от 1,2% общего потока пациентов в 2002 г. до 2,1% в 2004 г.). Многие больные в КФ МНТК впервые в жизни получают информацию в рамках "школы больного СД".

Больные СД с запущенными формами болезни (тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы, почек, головного мозга), не поддающимися быстрой коррекции, были направлены на лечение в эндокринологические и кардиологические стационары, после которого большинство этих больных благополучно прооперированы в КФ МНТК. Совместная работа врачей-специалистов (эндокринолога, кардиолога) и службы интенсивного наблюдения позволила снизить количество отмен операций из-за декомпенсации нарушений сердечно-сосудистой системы на фоне СД. Так, в 2002 г. по этой причине отменили 129 (1,26% от общего потока), в 2004 г. — 139 (1,16% от общего потока) операций.

Несмотря на тенденцию к нарастанию потока больных СД, количество ежемесячно поступающих пациентов в среднем составляет примерно 120, максимально — 180 человек, что связано с реальными возможностями нашего филиала по лечению больных СД, которые нуждаются в сложных оперативных вмешательствах и не менее сложном послеоперационном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
3. Лавина Н. Эндокринология. — М., 1999.

Поступила 01.08.05

© А. О. ЕМЕЛЬЯНОВ, 2006

УДК 616.153.45-053.2-07

А. О. Емельянов

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОМПОВОЙ ТЕРАПИИ И CGMS В ПРАКТИЧЕСКОЙ ДИАБЕТОЛОГИИ¹

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Делов) РАМН, Москва

Использование инсулиновой помпы и системы мониторинга гликемии дает реальную возможность достижения целевых уровней углеводного обмена с одновременным повышением качества жизни. Разрабатываемая система с обратной связью ("close loop system"), объединяющая в себе устройство мониторинга гликемии и инсулиновую помпу, позволит автоматически вводить необходимое количество инсулина в зависимости от уровня гликемии в данный момент.

Ключевые слова: система мониторинга глюкозы (CGMS), помповая терапия, дети, подростки

The use of an insulin pump and a glycemia monitoring system affords an opportunity for achieving the goal levels of carbohydrate metabolism, by simultaneously increasing the quality of life. A close loop system under development, which comprises a glycemia monitoring device and an insulin pump, will allow the required amount of insulin to be automatically injected according the level of glycemia at the given moment.

Key words: glucose monitoring system, pump therapy, children, adolescents.

В последние 2 десятилетия отмечается значительное увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа у детей во всем мире. В связи с этим все более актуальной становится

современные технологии, пришедшие в диабетологию в последние несколько лет, позволяют эффективно решить эту проблему. Одной из таких технологий является CGMS (continuous glucose monitoring system) — система длительного мониторинга гликемии, другой, позволяющей эффективно компенсировать углеводный обмен, — применение инсулиновой помпы или так называемая помповая терапия.

Цель нашей работы — оценка возможности системы длительного мониторинга глюкозы (CGMS) и помповой терапии в оптимизации инсулинотерапии у детей и подростков.

Были сформулированы следующие задачи:

1) провести мониторинг суточной гликемии у детей разного возраста, с различной длительностью заболевания СД 1-го типа, используя CGMS;

2) оценить частоту асимптоматических гипогликемий, феномена "утренней зари" у детей с разной степенью компенсации СД;

3) оценить клиническую безопасность и эффективность использования инсулиновых помп у детей и подростков.

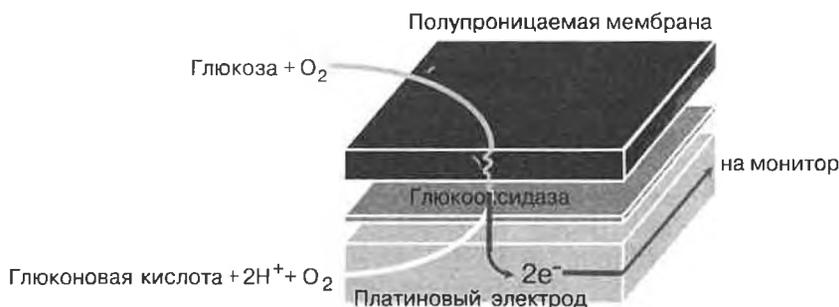


Рис. 1. Принцип работы сенсора.

Глюкоза под воздействием глюкоксидазы (на сенсоре) превращается в глюконовую кислоту с выделением 2 электронов. Электроны образуют электрический потенциал, который фиксируется электродом и передается на монитор. Чем выше содержание глюкозы в интерстициальной жидкости, тем больше выделяется электронов и тем выше электрический потенциал.

проблема оптимизации методов лечения этого тяжелого заболевания и предотвращения отдаленных его осложнений, к которым относятся диабетическая ретинопатия, нефропатия, нейропатия. На сегодняшний день единственный способ предотвратить или отсрочить развитие этих грозных осложнений — строгий самоконтроль с поддержанием показателей глюкозы крови на уровне, близком к нормогликемии. Однако у детей эта желаемая цель не всегда осуществима. Одна из причин этого — скрытые гипогликемии с последующей гипергликемией, т. е. так называемый синдром нарушенной контррегуляции. Зафиксировать скрытую гипогликемию у маленьких детей с помощью традиционных средств самоконтроля (глюкометр, тест-полоски) крайне сложно. Новые

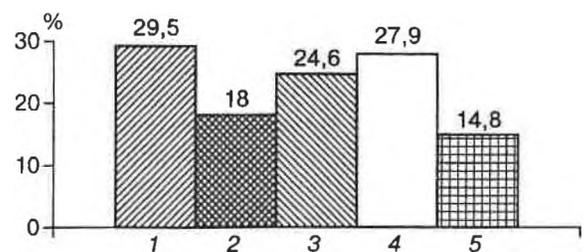


Рис. 2. Частота скрытых гипогликемий и синдрома нарушенной контррегуляции среди всех обследованных больных.

Здесь и на рис. 3: 1 — скрытые гипогликемии, 2 — ночные гипогликемии, 3 — дневные гипогликемии, 4 — синдром нарушенной контррегуляции, 5 — феномен "утренней зари".

¹Должено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".

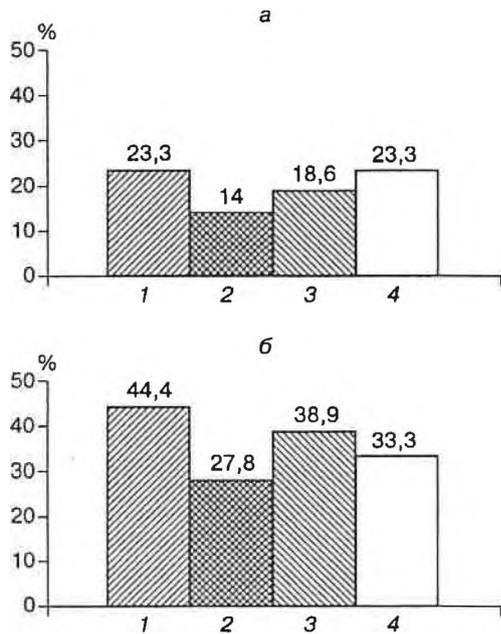


Рис. 3. Частота скрытых гипогликемий и синдрома нарушенной контррегуляции у больных 1-й (а) и 2-й (б) групп ($p < 0,01$).

Мониторинг гликемии проводили с помощью CGMS. Эта система, разработанная компанией "Medtronic Minimed", состоит из 3 частей: сенсора, монитора и устройства передачи данных на компьютер. Сенсор представляет собой тонкий стерильный, гибкий платиновый электрод, который устанавливают подкожно. Сенсор определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости и пересылает сигнал на монитор по гибкому проводу. Пациент носит монитор на поясе в течение 3 сут, пока идет измерение глюкозы. Монитор записывает уровень сахара каждые 5 мин (288 раз в день), кроме того, с его помощью можно фиксировать факты приема пищи, ввода инсулина, физических нагрузок, ощущений гипогликемии. Принцип работы сенсора основан на глюкооксидазном методе (рис. 1). Через 3 сут, после окончания мониторинга, данные с монитора загружаются в компьютер и обрабатываются с помощью специальной программы. Результаты обработки можно представить как в виде цифровых данных (288 измерений глюкозы в сутки с указанием времени, границы колебаний гликемии, средних значений гликемии за день и за 3 сут), так и в виде графиков, на которых отмечены колебания гликемии по дням.

Мониторинг проведен у 61 больного (23 пациента мужского пола, 38 — женского пола) в возрасте от 2,7 года до 37 лет, с уров-

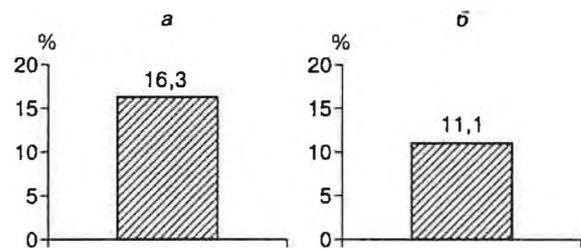


Рис. 4. Частота феномена "утренней зари" у больных 1-й (а) и 2-й (б) групп.

нем гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$) от 4,9 до 18,8%. В зависимости от степени компенсации больных разделили на 2 группы: 1-я — группа декомпенсированных пациентов ($Hb A_{1c} > 9\%$), 2-я — группа субкомпенсированных пациентов ($Hb A_{1c} < 9\%$). Численность 1-й группы составила 43 пациента, 2-й — 18 пациентов.

Данные о наличии скрытых гипогликемий, частоте синдрома нарушенной контррегуляции, феномена "утренней зари" у больных приведены на рис. 2. Выявлено, что при лучшей компенсации СД частота скрытых гипогликемий в 2 раза выше по сравнению с 1-й группой, где $Hb A_{1c} > 9\%$ (рис. 3). Феномен "утренней зари" встречается чаще (16,3% случаев) в 1-й группе (рис. 4). В качестве примера на рис. 5 приведены данные мониторинга пациентки с зафиксированной гипогликемией около 2,2 ммоль/л, которая держалась в течение 3,5 ч (с 2 до 5 ч 30 мин).

Инсулиновая помпа — миниатюрное электронное устройство, способное вводить инсулин в непрерывном режиме, имитируя базальную или "тощачковую" секрецию гормона β -клетками, а после

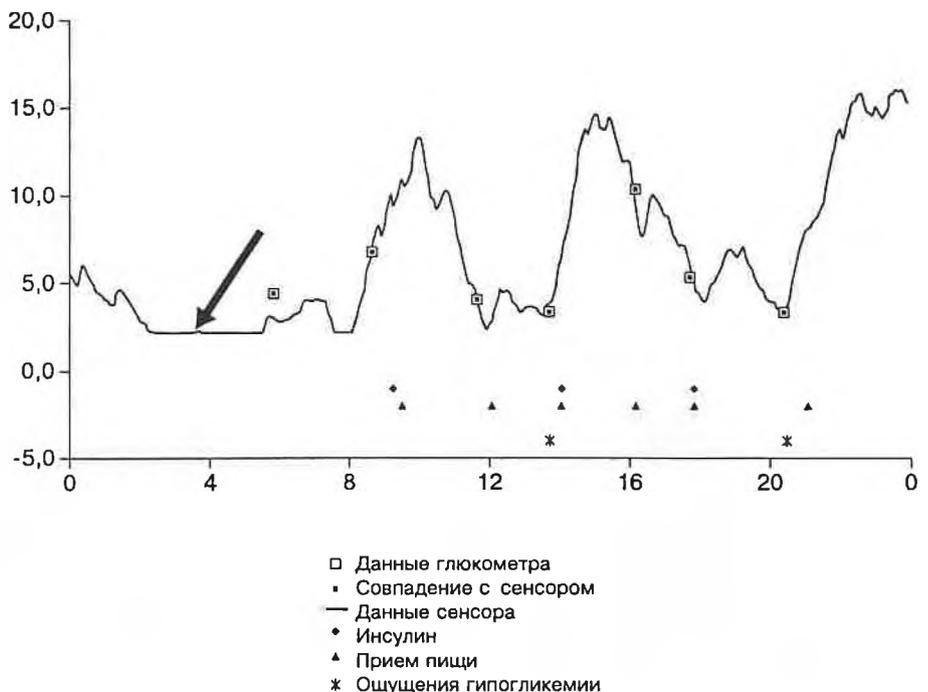


Рис. 5. Данные мониторинга больной И. 14 лет. Длительность СД 1-го типа 8 лет. $Hb A_{1c}$ 13,6%.

По оси ординат — концентрация глюкозы (в ммоль/л), по оси абсцисс — время (в ч).

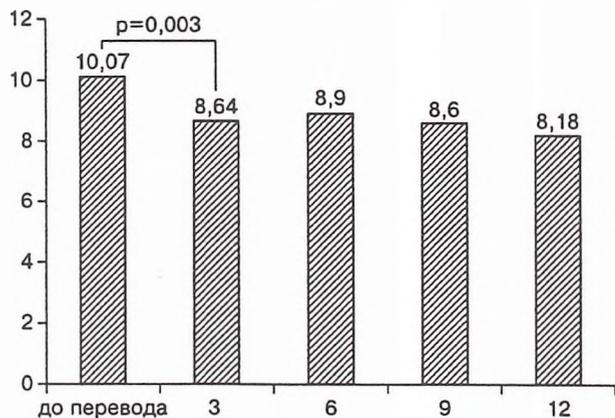


Рис. 6. Динамика гликированного гемоглобина за 12 мес применения инсулиновой помпы.

По оси ординат — Hb A_{1c} (в %), по оси абсцисс — время наблюдения (в мес).

еды вводить его в болюсном режиме, имитируя стимулированную секрецию.

Инсулиновая помпа "Minimed-508" (наиболее часто применяемая в России в настоящее время) представляет собой мобильное электронное устройство небольшого размера (4,8 × 8,6 × 2,0 см, масса — 100 г).

Помпа имеет соленоидный мотор, который позволяет вводить инсулин (U-40, U-50, U-100) с шагом 0,1 ЕД и точностью ± 5%. Внутри помпы вставляется пластмассовый резервуар с инсулином емкостью 3 мл, из которого поршень выдавливает инсулин в инфузионную систему и далее в подкожно-жировую клетчатку.

Инсулиновая помпа позволяет менять базисную скорость введения инсулина каждые полчаса, например с 12 ч до 12 ч 30 мин вводить инсулин со скоростью 0,5 ЕД/ч, с 12 ч 30 мин до 13 ч — со скоростью 0,6 ЕД/ч и т. д. Более того, есть возможность заранее запрограммировать скорость подачи инсулина в разные дни недели, что очень удобно для людей, которые, к примеру, малоподвижны на работе, но предпочитают активный отдых.

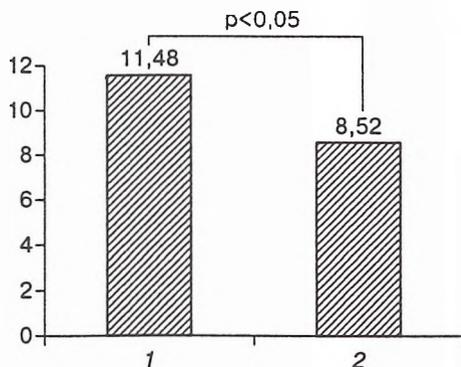


Рис. 7. Среднесуточная гликемия до применения инсулиновой помпы (1) и при помповой терапии (2).

По оси ординат — гликемия (в ммоль/л).

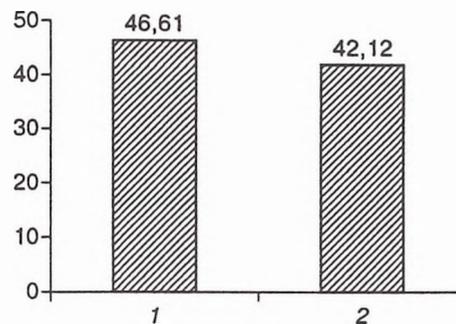


Рис. 8. Доза инсулина до применения инсулиновой помпы (1) и при помповой терапии (2) ($p = 0,196$).

Снижение дозы инсулина на 9,6%. Частота изменения режимов базисной дозы инсулина в течение суток составила 3–6 раз ($4,5 \pm 1,2$). По оси ординат — инсулин (в ЕД/сут).

В исследовании с применением помповой терапии приняли участие 18 больных (по 9 пациентов мужского и женского пола), в возрасте от 5 до 37 лет, с длительностью СД от 0,9 года до 24 лет. В процессе использования инсулиновой помпы отсутствовала необходимость ежедневных многократных инъекций инсулина, а также наблюдали более ровную гликемию в ночное время, большую гибкость режима дня и улучшение качества жизни; отмечено удобство использования при физических нагрузках.

Уровень гликированного гемоглобина за 3 мес помповой терапии снизился на 1,4% (рис. 6). Уровень среднесуточной гликемии, зафиксированный при помощи CGMS, также значительно снизился после начала использования помпы (рис. 7). При этом следует отметить уменьшение колебаний уровня глюкозы в крови в течение суток — от 2,8 до 25,4 ммоль/л при традиционной терапии с применением многократных ежедневных инъекций и от 3,5 до 14,7 ммоль/л при помповой терапии. Суточная потребность в инсулине при этом уменьшилась (рис. 8).

В то же время необходимо отметить отрицательные моменты использования инсулиновой помпы. Зафиксированы 1 случай кетоацидотической комы в связи с отсутствием самоконтроля и невыполнением рекомендаций лечащего врача и 2 случая кетоацидоза из-за неисправности помпы.

Выводы

1. Мониторинг с помощью CGMS представляет более полную картину состояния углеводного обмена по сравнению с определением гликированного гемоглобина и данными самоконтроля при помощи глюкометра.

2. CGMS дает возможность оперативно выявлять скрытую гипогликемию.

3. Помповая терапия позволяет более эффективно компенсировать СД с выраженным снижением гликированного гемоглобина.

4. Применение инсулиновой помпы способствует улучшению качества жизни пациентов.

Поступила 13.09.05

© Т. Л. КУРАЕВА, 2006

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-053.2-08

Т. Л. Кураева

АНАЛОГИ ИНСУЛИНА В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ¹

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Вся история инсулинотерапии — от применения первых экстрактов из поджелудочной железы до получения современных генно-инженерных человеческих инсулинов — была историей борьбы за чистоту препаратов и структурные изменения, повышающие качество вводимых инсулинов. Однако даже использование высококачественных человеческих инсулинов не позволило достичь целевых уровней показателей углеводного обмена, способных обеспечить профилактику специфических осложнений, у большинства детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Одна из причин недостаточной эффективности современной инсулинотерапии — несоответствие фармакокинетики экзогенно вводимых человеческих инсулинов физиологическому профилю инсулинемии в здоровом организме. Замедленная скорость всасывания и выведения коротких инсулинов заметно отличается от посталиментарной физиологической инсулинемии, а наличие пиков действия пролонгированных НРН-инсулинов не позволяет обеспечить ровную базальную инсулинемию даже в случае многократного (трех- или даже четырехразового) введения. В то же время непосредственной целью инсулинотерапии должна быть максимальная имитация физиологического профиля инсулиновой секреции.

Получение инсулиновых аналогов с помощью современных генно-инженерных технологий ознаменовало новую эру в развитии инсулинотерапии.

На рис. 1 показана структура аналогов инсулина — короткодействующих лизпро (Хумалог), аспарата (Ново-Рапид), глюлизина (Апидра), а также длительно действующих гларгина (Лантус) и детемира (Левемир). Инсулины Хумалог, Ново-Рапид и Лантус широко применяются в детской практике и в нашей стране, и за рубежом; инсулины Апидра и Левемир пока не прошли клинических испытаний у детей и подростков.

Короткодействующие инсулиновые аналоги

Благодаря замене аминокислот в С-конце В-цепи в молекуле инсулина, преимущественно в 28-м и 29-м положениях, достигнуто уменьшение самоассоциаций молекул инсулина (образование гексамеров), в результате чего аналоги в местах инъекций (подкожная клетчатка) находятся в виде мономеров. Следствием этого явилось более быстрое

всасывание аналога из подкожной клетчатки и более быстрая доставка его через сосудистую систему к органам-мишеням. По сравнению с обычным инсулином короткодействующие аналоги быстрее всасываются, достигают более высокого пика действия и имеют меньшую продолжительность действия (рис. 2). Такое изменение фармакокинетики позволило уменьшить промежуток времени между инъекцией инсулина и приемом пищи; снизился уровень постпрандиальной гликемии, уменьшилась частота гипогликемий. Фармакодинамика обоих применяемых в настоящее время аналогов (Хумалог, Ново-Рапид) достоверно не различается.

Пролонгированные инсулиновые аналоги

С помощью рекомбинантной ДНК-технологии был создан инсулин гларгин (коммерческое название Лантус), имеющий по сравнению с человеческим инсулином 2 дополнительные молекулы аргинина в конечной части В-цепи и глицин вместо аргинина в 21-м положении А-цепи. Благодаря этому произошло изменение изоэлектрической точки рН с 5,4 до 7,4, молекула стала более растворима в слабокислой среде и менее растворима в нейтральной среде подкожно-жировой клетчатки. В результате этого Лантус образует преципитаты, что приводит к замедлению его адсорбции из места инъекции. Медленное высвобождение Лантуса из места инъекции определяет беспиковый профиль действия в течение 24 ч, что позволяет вводить его 1 раз в сутки.

На рис. 2 представлена фармакодинамика инсулина гларгин, который имеет выраженное преимущество перед традиционными инсулинами пролонгированного действия: отсутствие пиков действия и явно более длительную продолжительность действия по сравнению с НРН-инсулином. Применение гларгина в клинической практике позволило уменьшить количество инъекций до 1 раза в сутки, снизить риск гипогликемий, особенно в ночное время, достигая целевых уровней гликемии натощак.

Влияние инсулиновых аналогов на клинические параметры

За рубежом проведены многочисленные исследования, продемонстрировавшие эффективность и безопасность применения инсулиновых аналогов в клинической практике, меньшую вариабельность действия и отсутствие аллергических реакций на их применение.

¹Доложено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".

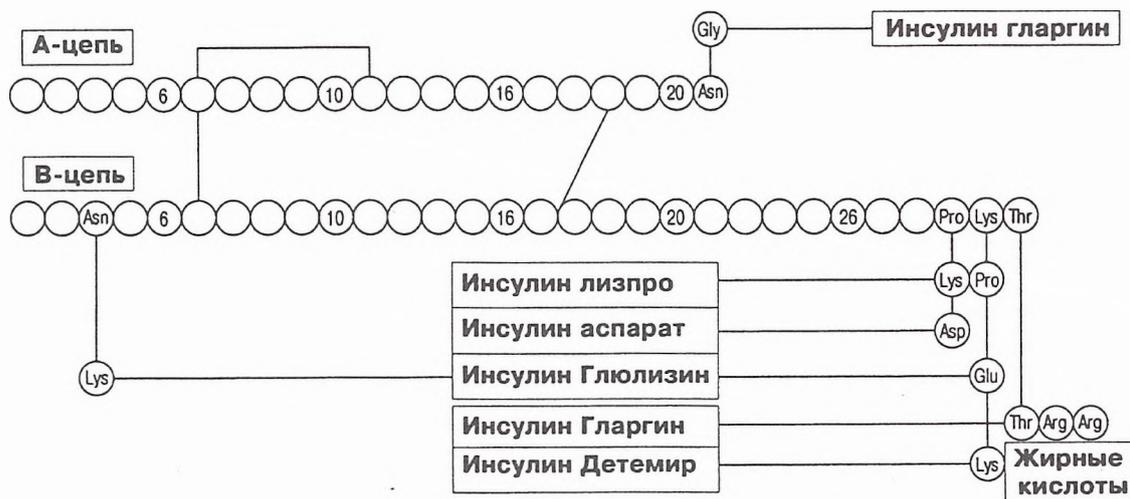


Рис. 1. Структура аналогов инсулина.

В табл. 1 и 2 приведены объединенные результаты исследования действия короткодействующих инсулиновых аналогов и инсулина гларгин на клинические параметры при СД 1-го типа (S. Matthaei, 2004).

Из приведенных данных следует, что введение короткодействующих аналогов способствует снижению уровня гликированного гемоглобина, постпрандиальной гипергликемии, частоты ночных гипогликемий, повышает удовлетворенность лечением в сочетании с повышением гибкости режима жизни. Период применения короткодействующих аналогов достаточно продолжителен.

Снижение гликированного гемоглобина при применении гларгина по сравнению с NPH-инсулином не всегда достоверно, но частота ночных гипогликемий во всех исследованиях достоверно ниже, чем при использовании NPH-инсулина. У больных также повышается удовлетворенность лечением и гибкость режима жизни.

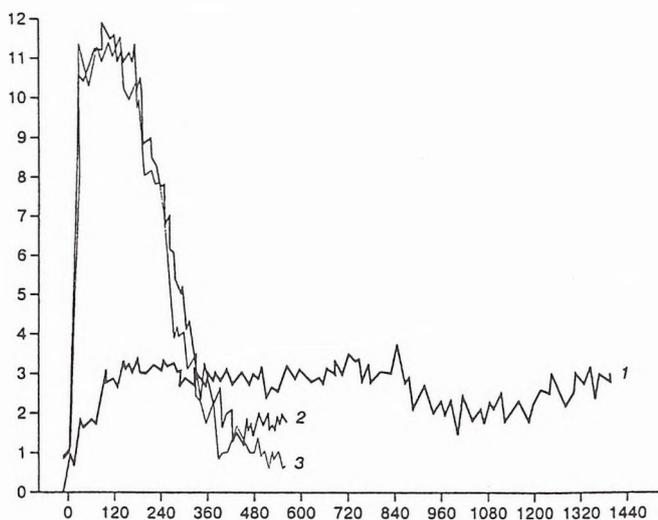


Рис. 2. Фармакодинамика инсулинов гларгин (1), аспарат (2), лизпро (3).

По оси ординат — скорость введения глюкозы (в мг/кг/мин); по оси абсцисс — время наблюдения (в мин).

Результаты собственных исследований

Инсулин Хумалог. Хумалог имеет уже 10-летнюю историю применения в педиатрической практике. Ни одного неблагоприятного события, связанного с применением этого препарата, зарегистрировано не было. Аллергические реакции не отмечались. В одном случае у пациентки 10 лет с длительностью СД 2 года появились аллергические реакции ко всем доступным видам короткого инсулина, сопровождавшиеся гиперемией и зудом кожи в месте инъекции, повышением потребности в инсулине, декомпенсацией углеводного обмена. При переводе на инсулин Хумалог наблюдали исчезновение аллергических реакций, восстановление старой потребности в инсулине, нормализацию показателей углеводного обмена.

Таблица 1

Сравнение короткодействующих инсулиновых аналогов с простым человеческим инсулином

Показатель	Аналог	Простой инсулин
Снижение Hb A _{1c}	+ (+)	+
Постпрандиальная гликемия	+	—
Ночные гипогликемии	+	—
Удовлетворенность лечением	+	—
Гибкость режима жизни	+	—
Стоимость	—	+
Длительность исследования	(+)	+

Таблица 2

Сравнение инсулина гларгин с NPH-инсулином

Показатель	Гларгин	NPH-инсулин
Снижение Hb A _{1c}	+	+
Частота ночных гипогликемий	+	—
Снижение вариабельности абсорбции	+	—
Удовлетворенность лечением	+	—
Гибкость режима жизни	+	—
Стоимость	—	+
Длительность исследования	—	+

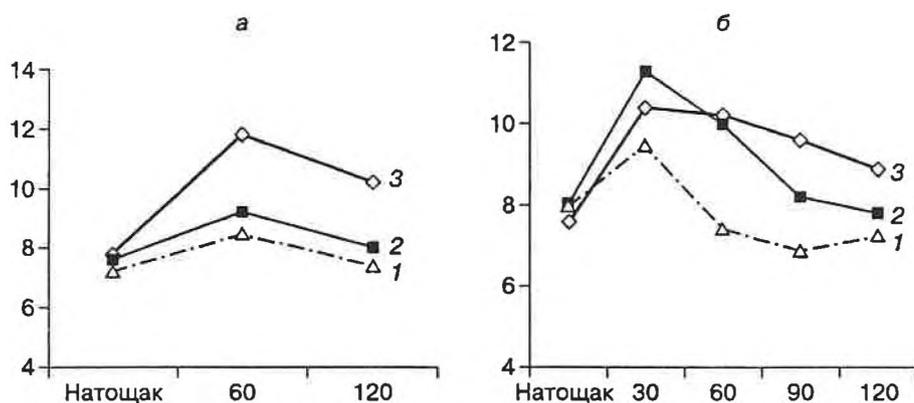


Рис. 3. Гликемия до и после приема пищи у больных СД до 7 лет (а) и старше 7 лет (б), получавших Хумалог.

По осям ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л), по осям абсцисс — время наблюдения (в мин). 1 — Хумалог до еды, 2 — Хумалог после еды, 3 — инсулин короткого действия.

Нами проведено исследование влияния на постпрандиальную гликемию 2 режимов назначения Хумалога — до и после приема пищи по сравнению с применением простого человеческого инсулина перед приемом пищи (рис. 3). Исследование проведено у детей в возрасте до 7 лет и у детей старше 7 лет. Результаты исследования показали, что у детей до 7 лет уровень постпрандиальной гликемии при использовании Хумалога был значительно ниже, чем при использовании простого инсулина, и практически одинаковым при введении аналога как до, так и после еды. У детей старше 7 лет уровень гликемии у пациентов, введивших Хумалог после еды, соответствовал таковому у пациентов, получавших простой инсулин, и был выше уровня постпрандиальной гликемии у пациентов, получавших Хумалог до еды.

Инсулин Ново-Рapid. Нами проведено исследование эффективности перевода на аналог инсулина Ново-Рapid у 36 детей в 2 возрастных группах: 1-я группа — дети старше 12 лет (средний возраст $14,5 \pm 0,4$ года), 2-я группа — дети в возрасте до 12 лет (средний возраст $7,0 \pm 0,5$ года). Используемый ранее короткий инсулин был заменен на ультракороткий инсулин Ново-Рapid, который вводили непосредственно перед основными приемами пищи с последующей коррекцией дозы продленного и быстродействующего инсулина. Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$), а также уровню базальной и постпрандиальной (через 2 ч после еды) гликемии. Исследования были проведены до начала лечения Ново-Рapidом и через 3 мес после назначения препарата.

Через 12 нед использования Ново-Рapida в 1-й группе уровень $Hb A_{1c}$ достоверно снизился по сравнению с исходными показателями ($9,7 \pm 1,0$ и $8,0 \pm 1,5\%$ соответственно; $p < 0,01$) (рис. 4). При этом среди подростков, имеющих удовлетворительную компенсацию углеводного обмена ($Hb A_{1c} < 9\%$), через 12 нед лечения Ново-Рapidом отмечалась тенденция к его снижению ($8,2 \pm 0,2$ и $7,6 \pm 0,4\%$ соответственно). Уровень гликированного гемоглобина у исходно плохо компенсированных подростков ($Hb A_{1c} > 9\%$) достоверно снизил-

ся (с $11,3 \pm 0,7$ до $8,4 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$).

Уровень базальной гликемии к концу исследования также достоверно снизился (с $10,9 \pm 0,7$ до $9,3 \pm 0,9$ ммоль/л; $p < 0,01$) (рис. 5). Отмечена выраженная положительная динамика величины постпрандиальной гликемии, которая через 12 нед достоверно снизилась с исходного уровня $10,8 \pm 1,1$ до $8,4 \pm 0,6$ ммоль/л ($p < 0,01$) (см. рис. 5).

Во 2-й группе динамика уровня $Hb A_{1c}$ через 3 мес по сравнению с исходным была менее выражена ($8,9 \pm 0,3$ и $8,6 \pm 0,3\%$ соответственно) (см. рис. 4), что связано с лучшей исходной компенсацией углеводного обмена у маленьких детей по сравнению с подростками.

При анализе изменения уровня гликированного гемоглобина у детей с различной степенью исходной компенсации ($Hb A_{1c} < 9\%$ и $> 9\%$) были получены данные, идентичные таковым в группе подростков. Так, уровень $Hb A_{1c}$ у детей, имевших удовлетворительную компенсацию углеводного обмена ($Hb A_{1c} < 9\%$), через 12 нед достоверно не изменился ($7,9 \pm 0,4$ и $8,6 \pm 0,4\%$). У детей с неудовлетворительной исходной компенсацией углеводного обмена ($Hb A_{1c} > 9\%$) величина гликированного гемоглобина достоверно снизилась (с $10,1 \pm 0,2$ до $8,6 \pm 0,6\%$; $p < 0,05$). Наблюдалось также снижение как базальной ($10,3 \pm 1,0$ и $8,4 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,01$), так и постпрандиальной ($11,1 \pm 1,2$ и $8,7 \pm 0,6$ ммоль/л; $p < 0,01$) гликемии (см. рис. 5). Улучшение степени метаболической компенсации у детей обеих возрастных групп не приводило к заметному увеличению частоты гипогликемий и не сопровождалось увеличением дозы Ново-Рapida, однако требовалась коррекция дозы пролонгированного инсулина.

Таким образом, использование быстродействующих аналогов у детей обеих возрастных групп приводит к существенному улучшению гликемического контроля в виде снижения уровней базаль-

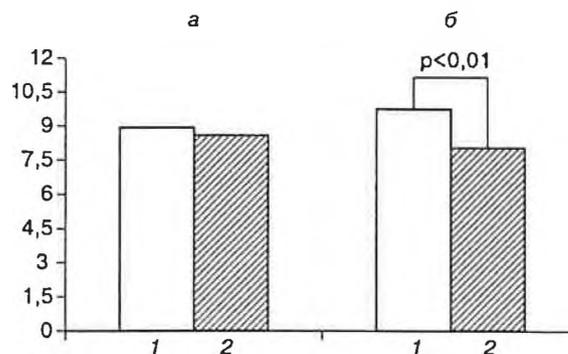


Рис. 4. Влияние инсулина Ново-Рapid на динамику уровня $Hb A_{1c}$ у детей до 12 лет (а) и старше 12 лет (б).

Здесь и на рис. 7, 9: по осям ординат — $Hb A_{1c}$ (в %). 1 — исходный уровень, 2 — через 3 мес.

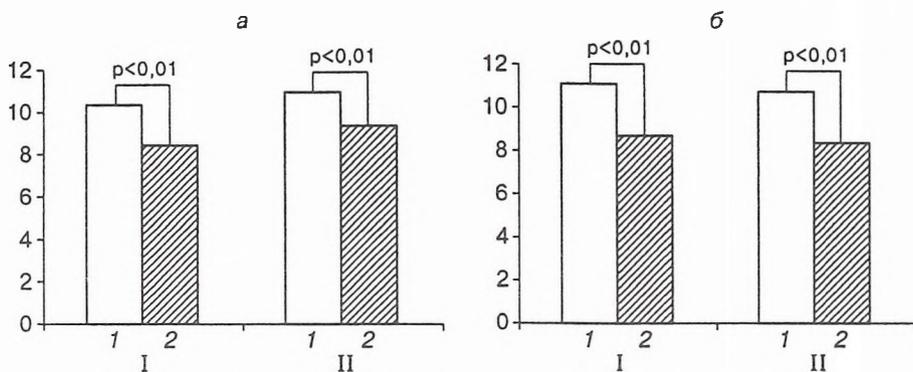


Рис. 5. Влияние инсулина Ново-Рапид на динамику базальной (а) и постпрандиальной (б) гликемии у детей до 12 лет (I) и старше 12 лет (II).

Здесь и на рис. 6, 8: по осям ординат — гликемия (в ммоль/л). 1 — исходная гликемия, 2 — через 3 мес.

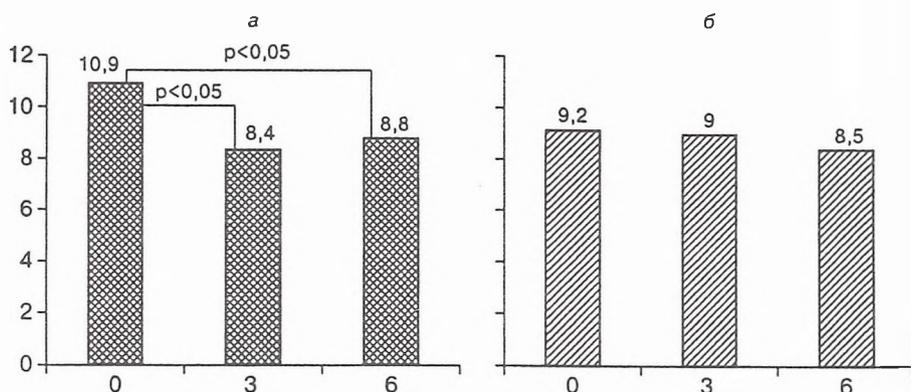


Рис. 6. Динамика гликемии в 6 ч (а) и в 3 ч (б) после перевода на инсулин Лантус.

Здесь и на рис. 7—9: по осям абсцисс — время наблюдения (в мес).

ной и постпрандиальной гликемии и содержания гликированного гемоглобина. Переход на быстродействующие аналоги позволяет вводить их маленьким детям после еды в зависимости от аппетита ребенка без ухудшения уровня постпрандиальной гликемии. При наличии проблем с питанием у более старших детей аналоги также можно вводить после еды с эффектом, близким к таковому простого инсулина.

Анализ материала анкет показал, что использование быстродействующих аналогов у детей и подростков значительно повышает удовлетворенность лечением и школьную/социальную активность, снижает частоту ощущений неприемлемо высокого сахара, вызывает желание продолжить лечение этим препаратом и рекомендовать его другим пациентам.

Инсулин Лантус. Нами проведено 2 исследования эффективности и безопасности применения инсулина Лантус у детей и подростков.

В первое 24-недельное открытое нерандомизированное, контролируемое исследование были включены 49 больных СД 1-го типа в возрасте от 6 до 18 лет с длительностью СД не менее 6 мес и уровнем $Hb A_{1c} < 12\%$.

Согласно протоколу исследования, детям, получающим пролонгированный инсулин в одной инъекции, Лантус назначали в той же дозе. У детей, получающих 2 и более инъекции, начальная доза составляла 70—80% от суммарной суточной дозы

пролонгированного инсулина. Лантус вводили однократно в 21—23 ч. Титрацию дозы Лантуса проводили 1 раз в 2—3 дня с изменением дозы на 1—2 ед. в зависимости от уровня гликемии натощак с учетом показателей гликемии перед сном. Одновременно проводили коррекцию дозы короткого инсулина.

Использование Лантуса у детей и подростков привело к достоверному снижению уровня гликемии в ранние утренние часы (рис. 6), уровня гликированного гемоглобина (рис. 7) при хорошей переносимости препарата и тенденции к снижению частоты гипогликемий. К концу периода исследования доля пациентов, имеющих удовлетворительную степень компенсации углеводного обмена ($Hb A_{1c} < 7,5\%$) возросла с 18,4 до 32,7%; в 2 раза (с 28,6 до 14,3%) уменьшилось количество пациентов, имеющих крайне неудовлетворительные показатели гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c} > 10,0\%$). Отмечено снижение титра антител к инсулину с 28 до 21 МЕ у 12 пациентов с наличием антител. У 27 больных, не имевших антител к инсулину изначально, через 6 мес лечения

титр их остался отрицательным. Улучшение степени метаболической компенсации при переводе на Лантус не сопровождалось увеличением суммарной суточной дозы инсулина. Удобство однократного применения Лантуса, безопасный уровень ночной гликемии при достижении целевого уровня в утренние часы, исчезновение феномена "утренней зари" с отменой дополнительной инъекции короткого инсулина в ранние утренние часы были высоко оценены родителями и детьми, которые после окончания 6-месячного периода исследования продолжили лечение Лантусом.

Второе исследование было посвящено изучению эффективности применения инсулина Лан-

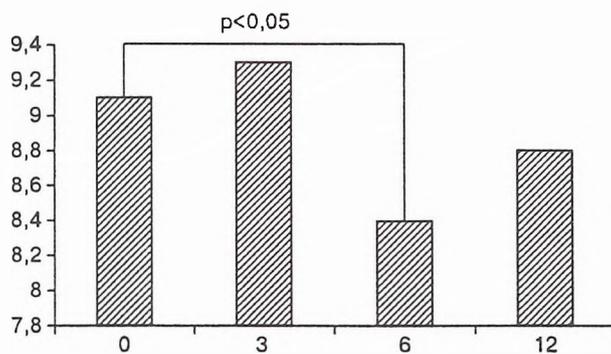


Рис. 7. Динамика уровня $Hb A_{1c}$ за 12 мес лечения Лантусом.

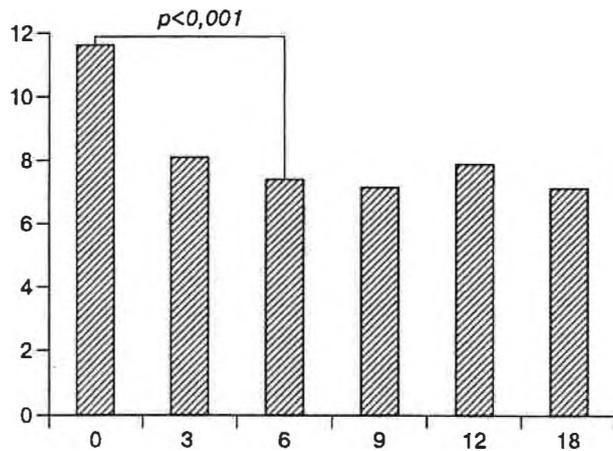


Рис. 8. Динамика уровня гликемии натощак у детей и подростков с СД 1-го типа при применении Лантуса в реальной клинической практике.

тус в клинической практике. В отличие от предыдущего исследования, предполагавшего строгий мониторинг пациентов в рамках клинического протокола, данное исследование было ретроспективным и отражало влияние терапии инсулином Лантус на углеводный обмен в реальных клинических условиях. В исследование вошло 160 больных в возрасте от 5 до 18 лет, переведенных на Лантус в условиях ЭНЦ РАМН. Показатели гликемии натощак и содержание HbA_{1c} оценивали при повторном обращении пациентов, чаще по поводу ухудшения показателей углеводного обмена. Отмечено достоверное снижение уровня гликемии натощак, близкое к целевому, на протяжении всего периода наблюдения (рис. 8) и существенное снижение уровня HbA_{1c}, ставшее достоверным к 6-му месяцу наблюдения, с

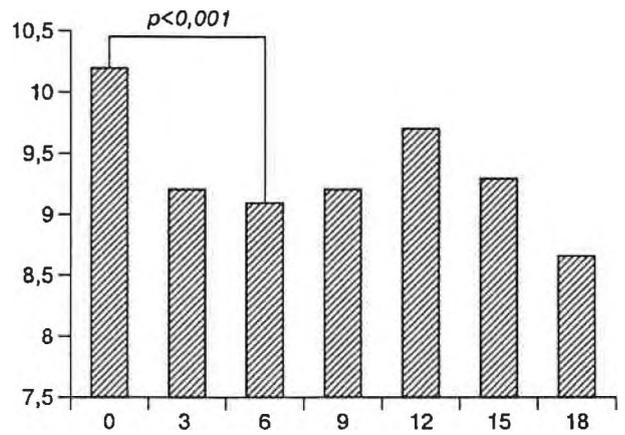


Рис. 9. Динамика уровня HbA_{1c} у детей и подростков с СД 1-го типа при применении Лантуса в реальной клинической практике.

последующим небольшим нарастанием его к 12-му месяцу. Проведенная в этот период коррекция дозы инсулина, в основном за счет пищевого инсулина, привела к еще существенному снижению уровня гликированного гемоглобина через 1,5 года (рис. 9).

Таким образом, во втором исследовании была доказана высокая эффективность применения инсулина Лантус у детей и подростков в реальной клинической практике.

Заключение

Благодаря применению инсулиновых аналогов у детей и подростков с СД появилась реальная возможность достигать целевых уровней углеводного обмена с одновременным повышением качества жизни пациентов.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64:312.6(474.5)

Ю. Бутнориене, А. Норкус, Р. Шульцайте

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ ЛИТОВСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Институт эндокринологии (дир. — проф. А. Норкус) Каунасского медицинского университета Литовской Республики

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире с каждым годом растет. Цель нашего исследования — определить распространение СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена среди лиц в возрасте 45 лет и старше, в 2003—2004 гг. проживающих в одном из районов Литовской Республики, в зависимости от возраста и пола, а также оценить частоту факторов риска СД. Сформирована случайная выборка из 1116 взрослых лиц (561 мужчина и 555 женщин). Проведен анкетный опрос, определены антропометрические показатели. Углеводный обмен оценивали согласно принятым в 1999 г. рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Распространенность СД 2-го типа составила 5,0%, нарушений толерантности к глюкозе — 22,3%, нарушенной гликемии натощак — 10,8%. Распространенность нарушений углеводного обмена с возрастом имела тенденцию к росту. У лиц с СД частота факторов риска СД значительно выше, чем у лиц с нормальным углеводным обменом.

Ключевые слова: распространение, сахарный диабет 2-го типа, нарушение углеводного обмена, факторы риска

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is on the increase in the world from year to year. The aim of this study was to estimate the prevalence of DM and other carbohydrate metabolic disturbances in the adult population (aged 45 years or more) living in an area of the Republic of Lithuania in 2003 to 2004, depending on age and gender, and the rate of DM risk factors. A random adult sample comprised 1116 adults (561 males and 555 females). A questionnaire survey was conducted; anthropometric indices were defined. Carbohydrate metabolism was evaluated by the 1999 World Health Organization's recommendations. The prevalence of

DM2 was 5.0%; that of glucose intolerance and impaired fasting glycemia was 22.3 and 10.8%, respectively. The prevalence of carbohydrate metabolic disturbances tended to increase with age. In patients with DM, the rate of its risk factors is much higher than that in individuals with normal carbohydrate metabolism.

Key words: prevalence, type 2 diabetes mellitus, carbohydrate metabolic disturbances, risk factors.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — это хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире интенсивно растет с каждым годом. Ученые прогнозируют, что в ближайшие 2 десятилетия число болеющих диабетом повысится в 2 раза и в 2025 г. достигнет 300 млн [19]. Эта проблема актуальна как в развитых, так и в развивающихся странах [9]. С развитием экономики и постепенным повышением уровня жизни меняются стиль жизни и особенности питания людей.

Развитие СД 2-го типа объясняется двумя главными механизмами: прогрессирующим истощением β -клеток поджелудочной железы и хронической резистентностью к инсулину [8]. Эти изменения в организме происходят длительное время — годами и чаще всего не отражаются на самочувствии человека, т. е. прогрессируют асимптомно [2]. В связи с этим, как правило, СД 2-го типа обнаруживают поздно, с уже развившимися осложнениями. По данным проспективных исследований, уровень глюкозы в крови натощак выше 4,9 ммоль/л уже отражает возможное повреждение функции β -клеток [5, 6, 14, 18]. Для ранней диагностики СД используются следующие параметры: высокий уровень проинсулина или высокий уровень проинсулина/инсулина, низкий ответ инсулина плазмы и низкий уровень адипонектина в плазме крови [1, 17]. Однако на сегодняшний день эти тесты еще не имеют широкого применения в повседневной клинической практике, так как они достаточно сложны и дороги. Поскольку большая часть людей на ранних стадиях болезни чаще всего не ощущают никаких специфических симптомов СД, важно активно искать и своевременно выявлять нарушения углеводного обмена разной степени тяжести, чтобы реально оценить размах их распространения и своевременно предотвратить прогрессирование изменений или начать адекватное лечение.

Целью настоящей работы явилось определение распространенности СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена среди взрослых лиц среднего и старшего возраста, проживающих в одном из районов Литовской Республики, в зависимости от возраста и пола, а также частоты факторов риска развития СД.

Материалы и методы

Эпидемиологическое одномоментное аналитическое наблюдательное исследование проведено после получения разрешения регионального комитета по этике биомедицинских исследований. Из числа жителей района в возрасте 45 лет и старше в 2003—2004 гг. была сформирована случайная выборка [13]. Приглашения для участия в исследовании высылались по почте. Пациентов включали в исследование только после предоставления письменного согласия. В ходе анкетного опроса выяв-

ляли демографические данные, информацию о факторах риска СД, имеющиеся специфичные для СД жалобы. Во время осмотра оценивали антропометрические показатели — рост, массу тела, ИМТ (ожирение фиксировали при ИМТ 27 кг/м² и более), по стандартной методике измеряли АД (артериальную гипертензию диагностировали при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или в случае употребления пациентом антигипертензивных препаратов). Уровень глюкозы в венозной плазме определяли в биохимической лаборатории, используя стационарный аппарат Precision GTM компании "MediSense". Нарушения углеводного обмена выявляли с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе и оценивали согласно принятым в 1999 г. рекомендациям ВОЗ [4, 15]. СД диагностировали при уровне гликемии натощак 7,0 ммоль/л и более, а спустя 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы — 11,1 ммоль/л и более; нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) — соответственно менее 7,0 и 7,8 ммоль/л и более; нарушенной гликемии натощак (НГН) — 6,1 ммоль/л и более.

Для статистической обработки данных использовали программы Statistica 5.0 и EPI INFO 2002. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение. Представлены возможные доверительные интервалы (ДИ₉₅) для показателя средней и процентных частот в популяции. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. При проверке статистических гипотез $p = 0,05$ принимали как критический уровень значимости.

Результаты и их обсуждение

Обследовано 1116 человек в возрасте от 45 до 96 лет. Из них 561 мужчина (средний возраст — 61,7 \pm 9,7 года; ДИ₉₅ — 60,9—62,5) и 555 женщин (средний возраст — 62,2 \pm 9,5 года; ДИ₉₅ — 61,4—63,0) ($p = 0,35$). Распределение обследуемых мужчин и женщин по возрастным группам было сопоставимым (табл. 1).

Таблица 1

Распределение обследуемых по возрастным группам

Возрастные группы, годы	Всего обследуемых, <i>n</i>	Мужчины	Женщины
45—54	306	165 (29,4)	141 (25,4)
55—64	341	161 (28,7)	180 (32,4)
65—74	370	184 (32,8)	186 (33,5)
75—84	93	47 (8,4)	46 (8,3)
85—94	4	3 (0,5)	1 (0,2)
95 и более	2	1 (0,2)	1 (0,2)
Всего...	1116	561 (50,3)	555 (49,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2—4: в скобках — процент.

Таблица 2

Распространение СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена среди лиц в возрасте 45 лет и старше

Нарушения углеводного обмена	Мужчины	Женщины
СД 2-го типа	19 (3,4) (ДИ ₉₅ 1,7–6,5)	37 (6,7) (ДИ ₉₅ 4,4–10,3)
НТГ	122 (21,7) (ДИ ₉₅ 18,4–25,4)	127 (22,9) (ДИ ₉₅ 19,5–26,7)
НГН	62 (11,1) (ДИ ₉₅ 8,7–14,1)	59 (10,6) (ДИ ₉₅ 8,2–13,6)

СД 2-го типа выявлен у 56 (5,0%; ДИ₉₅ 3,5–7,2) обследуемых, нарушение толерантности к глюкозе — у 249 (22,3%; ДИ₉₅ 19,9–24,8), нарушенная гликемия натощак — у 121 (10,8%; ДИ₉₅ 9,0–12,8) обследуемого.

Из результатов табл. 2 следует, что СД более распространен среди женщин, однако из-за небольшого числа случаев данное предположение статистически незначимо. Распространение НТГ и НГН среди мужчин и женщин заметно не различалось. У всех обследуемых чаще выявляли НТГ.

По данным исследований, проведенных в одном из городов Литвы в 2000 г., распространенность СД среди мужчин составляла 3,8%, а среди женщин — 4,6% [11].

В 2000 г. в Австралии распространенность СД 2-го типа составляла 7,4%, среди мужчин и женщин — соответственно 8,0 и 6,8% [3]. По данным этого исследования, распространенность НТГ и НГН была 16,4%, среди мужчин — 17,4%, среди женщин — 15,4%.

Результаты нашей работы показали, что распространенность НТГ и НГН в исследуемом районе Литвы достаточно высока: 22,3 и 10,8%, соответственно, среди мужчин 21,7 и 11,1%, среди женщин 22,9 и 10,6%.

По данным Национального департамента статистики Америки, распространенность СД в США в 2002 г. составила 6,3% (18,2 млн). Ученые подсчитали, что почти у 5,7 млн (2,1%) лиц СД не был диагностирован [10]. С увеличением возраста распространенность СД растет: более 20 лет — 8,7%, а более 60 лет — 18,3% больных.

Согласно результатам нашего исследования, распространенность нарушений углеводного обмена

Таблица 3

Распространение СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена среди мужчин в разных возрастных группах

Возрастные группы, годы	СД 2-го типа	НТГ	НГН
45–54	3 (15,8)	19 (15,6)	16 (25,8)
55–64	4 (21,0)	37 (30,3)	18 (29,0)
65–74	9 (47,4)	53 (43,4)*	21 (33,9)
75–84	3 (15,8)	12 (9,8)	7 (11,3)
85–94	0	1 (0,9)	0
Всего...	19 (3,4)	122 (21,7)	62 (11,1)

Примечание. Здесь и в табл. 4: * — $p = 0,03$ по сравнению с возрастной группой 45–54 года.

Таблица 4

Распространение СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена среди женщин в разных возрастных группах

Возрастные группы, годы	СД 2-го типа	НТГ	НГН
45–54	6 (16,7)	23 (18,1)	16 (27,6)
55–64	12 (33,3)	35 (27,6)	20 (34,5)
65–74	13 (36,1)	54 (42,5)*	17 (29,3)
75–84	5 (13,9)	13 (10,2)	5 (8,6)
85–94	0	1 (0,8)	0
95 и более	0	1 (0,8)	0
Всего...	37 (6,7)	127 (22,9)	59 (10,6)

на (особенно НТГ) с возрастом имеет тенденцию роста как у мужчин, так и у женщин (табл. 3 и 4).

По данным Международной федерации диабета (МФД), в 2003 г. в 172 странах — членах МФД (90% населения мира) СД болело 194 млн (5,1%) взрослых людей в возрасте от 20 до 79 лет [7]. Самая большая распространенность СД установлена в регионах Северной Америки и Европы — соответственно 7,9 и 7,8%.

В нашей работе мы придерживались следующих общепринятых факторов риска СД 2-го типа [11]: СД у ближайших родственников (родителей, братьев, сестер, детей); ожирение (ИМТ ≥ 27 кг/м²); для женщин рождение ребенка массой тела более 4 кг; артериальная гипертония (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.); нарушение обмена жиров в анамнезе; нарушение углеводного обмена в анамнезе; сердечно-сосудистые болезни (инфаркт миокарда, инсульт, облитерирующий эндартериит) в анамнезе; жалобы, специфичные для СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела).

По данным нашего исследования (табл. 5), частота факторов риска СД значимо выше у больных СД, чем у лиц с нормальным углеводным обменом. Однако данные о нарушениях липидного обмена и сердечно-сосудистых заболеваниях в анамнезе не имели достоверной разницы среди обследуемых.

Частота факторов риска СД при разных степенях нарушений углеводного обмена и при нормальном углеводном обмене среди обследуемых мужчин и женщин приведена в табл. 6 и 7. У мужчин с

Таблица 5

Частота факторов риска СД (в %) у больных СД и лиц с нормальным углеводным обменом

Фактор риска СД	Больные СД	Лица с нормальным углеводным обменом	p
СД у ближайших родственников	26,8	7,8	0,04
Ожирение	80,4	51,2	0,0003
Артериальная гипертония	76,8	40,1	0,00001
Нарушение обмена жиров в анамнезе	16,1	7,1	с. н.
Нарушение углеводного обмена в анамнезе	80,4	3,5	0,00001
Сердечно-сосудистые болезни в анамнезе	17,9	10,3	с. н.
Жалобы, специфичные для СД	80,4	22,6	0,00001

Примечание. с. н. — статистически незначимо.

Таблица 6

Частота факторов риска СД (в %) при разных степенях нарушений углеводного обмена и при нормальном углеводном обмене среди обследуемых мужчин

Фактор риска СД	СД 2-го типа	НТГ	НГН	Нормальный углеводный обмен
СД у ближайших родственников	15,8	9,8	1,6	76,7
Ожирение	63,2	54,1	50,0	42,3
Артериальная гипертония	63,2*	44,3	35,5	31,8
Нарушение обмена жиров в анамнезе	15,8	4,9	0	3,9
Нарушение углеводного обмена в анамнезе	63,2**	6,6	6,5	2,0
Сердечно-сосудистые болезни в анамнезе	10,6	18,0	16,2	11,5
Жалобы, специфичные для СД	73,7***	23,0	24,2	22,6

Примечание. * — $p = 0,02$, ** — $p = 0,01$, *** — $p = 0,0002$ по сравнению с показателями лиц с нормальным углеводным обменом.

СД значимо чаще отмечали артериальную гипертонию, нарушения углеводного обмена в анамнезе и жалобы, специфичные для СД, по сравнению с мужчинами с нормальным углеводным обменом.

Среди женщин с нарушенным углеводным обменом частота таких факторов риска, как СД у ближайших родственников, ожирение, артериальная гипертония, нарушение углеводного обмена в анамнезе, жалобы, специфичные для СД, была значимо выше, чем у женщин с нормальным углеводным обменом.

Статистически значимой разницы частоты других факторов риска СД как среди мужчин, так и среди женщин не установлено. У больных СД это могло быть обусловлено небольшим числом случаев, а у лиц с НТГ и НГН в действительности могут отсутствовать различия в частоте факторов риска

Таблица 7

Частота факторов риска к СД (в %) при разных степенях нарушений углеводного обмена и при нормальном углеводном обмене среди обследуемых женщин

Фактор риска СД	СД 2-го типа	НТГ	НГН	Нормальный углеводный обмен
СД у ближайших родственников	32,4*	17,3	10,2	9,1
Рождение ребенка массой тела более 4 кг	37,8	24,4	37,3	28,8
Ожирение	89,2**	71,7*	69,5	60,7
Артериальная гипертония	83,8**	70,1**	67,8***	49,2
Нарушение обмена жиров в анамнезе	16,2	7,1	8,5	10,5
Нарушение углеводного обмена в анамнезе	89,2**	8,7	10,2	5,1
Сердечно-сосудистые болезни в анамнезе	21,6	11,0	10,2	9,0
Жалобы, специфичные для СД	83,8**	29,1	33,9	22,5

Примечание. * — $p = 0,03$, ** — $p \leq 0,001$, *** — $p = 0,04$ по сравнению с показателями лиц с нормальным углеводным обменом.

по сравнению с лицами с нормальным углеводным обменом, так как эти нарушения легче, чем СД.

S. Wild и соавт. показали, что в 2000 г. распространенность СД в мире составляла 2,8%, а к 2030 г. достигнет 4,4% [16]. Прогнозируется, что общее число болеющих СД людей в мире увеличится со 171 млн в 2000 г. до 366 млн в 2030 г. Главным изменением в структуре СД в ближайшие десятилетия будет увеличение доли лиц старше 65 лет. Оценивая распространенность СД в мире глобально, важно заметить, что болеющих диабетом женщин больше. Это связано с доминирующим в большинстве популяций общим числом женщин старшего возраста и с тенденцией увеличения распространения СД с возрастом. Главными причинами увеличения распространенности СД являются неправильное питание, ожирение, малоактивный образ жизни.

Прогрессирующая урбанизация, развитие экономики, все более укрепляющийся западный стиль жизни явно сказываются на росте числа случаев СД среди населения развивающихся стран. В связи с этим очень важно активно и своевременно выявлять нарушения углеводного обмена.

Выводы

1. Распространенность СД 2-го типа среди взрослых лиц среднего и старшего возраста, проживающих в одном из районов Литовской Республики, в 2003—2004 гг. составила 5,0%, нарушенной толерантности к глюкозе — 22,3%, нарушенной гликемии натощак — 10,8%.

2. Распространенность СД среди мужчин — 3,4%, нарушений толерантности к глюкозе — 21,7%, нарушенной гликемии натощак — 11,1%; среди женщин — соответственно 6,7, 22,9 и 10,6%.

3. Распространенность нарушений углеводного обмена с возрастом имела тенденцию к росту как у мужчин, так и у женщин, особенно у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе.

ЛИТЕРАТУРА

- Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S. A. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1520—1521.
- Dunstan D., Zimmet P., Welborn T. et al. *Diabetes and Associated Disorders in Australia, 2000: The Accelerating Epidemic.* — Melbourne, 2001.
- Dunstan D., Zimmet P., Welborn T. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 829—834.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus* // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 3160—3167.
- Gastaldelli A., Ferrannini E., Miyazaki Y. et al. // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47. — P. 31—39.
- Godsland I. F., Jeffs A., Johnston D. G. // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1157—1166.
- International Diabetes Federation *Diabetes Atlas 2003.* — Brussels, 2003.
- Kahn R. C. // *Atlas of Diabetes.* — 2000. — P. 71—81.
- Mohan V., Shanthirani S., Deepa R. et al. // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18. — P. 280—287.
- National Diabetes Statistics Fact Sheet. — NIDDK, 2003.
- Norkus A., Sulcaitė R. // *Antro Tipo Cukrinio Diabeto Diagnostika ir Gydymas.* — 2000. — P. 4—7.

12. Norkus A., Domarkiene S., Šulcaite R. et al. // Lietuvos Endokrinol. — 2002. — Vol. 1, 2. — P. 60–66.
13. Sapagovas J., Vilkauskas L., Rašymas A., Šaferis V. // Informatikos ir Matematinės Statistikos Pradmenys. — 2000. — P. 96.
14. Sato Y., Komatsu M., Katakura M. et al. // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19. — P. 566–571.
15. WHO/NCD/NCS/99.2: Definition, Diagnosis and Classification at Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification at Diabetes Mellitus. — Geneva, 1999. — P. 59.
16. Wild Sarah, Roglic Gojka, Green Anders et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1047–1053.
17. Winzer C., Wagner O., Festa A. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1721–1727.
18. Zethelius B., Hales C. N., Lithell H. O., Berne C. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1433–1438.
19. Zimmet P., Alberti K., Shaw J. // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 782–787.

Поступила 03.08.05

© А. УИРТ, 2006

УДК 615.272.4.03:616-056.52].036.8

А. Уирт

СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА И УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КСЕНИКАЛ (ОРЛИСТАТ): XXL-ИССЛЕДОВАНИЕ В СЕТИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ*

Городская клиника Бад-Ротенфельде, Германия

Постоянный рост числа больных с ожирением в последние годы представляет серьезную проблему для системы здравоохранения. В Германии всего 1 из 3 жителей имеет индекс массы тела (ИМТ) ниже рекомендуемого критерия 25 кг/м² [1]. За последние 20 лет число детей и подростков с избыточной массой тела или ожирением увеличилось в 2 раза [2]. В решении проблемы эффективного лечения этой постоянно увеличивающейся категории населения должны участвовать как врачи общей практики, которые лечат пациентов с избыточной массой тела и ожирением без сопутствующих патологий, так и врачи из специализированных медицинских центров, в задачу которых входит лечение больных с сопутствующими заболеваниями и психосоциальными проблемами.

Эффективность орлистата — ингибитора фермента желудочно-кишечной липазы, который примерно на 30% снижает всасывание жиров, показана в большом числе рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований. Так, в отчете Европейской многоцентровой исследовательской группы сообщается о снижении массы тела на 10,2% от исходной и уменьшение всех факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний через 2 года терапии орлистатом в сочетании с изменением образа жизни [3]. Показана также эффективность орлистата в снижении массы тела и контроле гликемии у больных диабетом независимо от наличия или отсутствия показаний к применению инсулина [4, 5]. Результаты 4-летнего исследования использования ксеникала для профилактики диабета у больных с ожирением (XENDOS), в котором участвовали 3304 пациента, показали снижение относительного риска прогрессирования сахарного диабета 2-го типа при применении орлистата на 37% по сравнению с плацебо [6].

Как считают специалисты, снижение массы тела на 5% обеспечивает заметное улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни. Для пациентов с ИМТ 35 кг/м² целью терапии является сни-

жение массы тела более чем на 10% [7]. В нашем исследовании лечение пациентов с ожирением осуществляли врачи общей практики, которые в Германии ведут амбулаторный прием. Проведена оценка эффективности терапии орлистатом в сочетании с изменением образа жизни в достижении указанных целевых уровней снижения массы тела в большом числе учреждений первичной медицинской помощи. Цель нашего исследования состояла не в оценке влияния орлистата на различные клинические показатели, а в оценке терапевтического результата лечения, проводимого в обычных условиях стандартной сети медицинской помощи.

Материалы и методы

Пациенты. Данное исследование проводили с марта 1999 г. по апрель 2000 г. в Германии в соответствии с требованиями Германской национальной службы здравоохранения, как определено законодательством этой страны. Врачам общей практики, которых посещали представители компании "Хоффманн-Ля Рош АГ", было предложено принять участие в этом исследовании. В соответствии с условиями проведения исследований врачи должны были лечить своих пациентов как обычно, без обязательного назначения какого-либо определенного препарата. Если врач назначал орлистат, то в этом случае требовалось следовать европейским инструкциям по применению, приведенным в аннотации на данный препарат. В исследование включали пациентов с показаниями к назначению орлистата (ИМТ ≥ 28 кг/м²). Наличие противопоказаний к применению орлистата являлось критерием исключения из протокола.

Лечение. При назначении орлистата всем пациентам было рекомендовано принимать препарат по 120 мг 3 раза в сутки с едой в сочетании с низкокалорийной диетой и увеличением физической активности. Продолжительность курса терапии орлистатом устанавливал лечащий врач по своему усмотрению. По условиям исследования, максимальная длительность лечения составляла 9 мес. Пациенты проходили контрольные обследования в на-

*Diabetes. Obesity and Metabolism. — 2005. — N 7. — P. 21–27.

чале исследования, через 2—4 нед (по желанию) и в конце периода лечения (примерно через 6—9 мес). Пациенты получили информационные материалы и могли обращаться с вопросами к ассистенту врача. По желанию, пациенты могли пройти специальную программу контроля массы тела ("КСЕНИКАЛ-кулейтед"), которая состояла из 8 групповых занятий по 60—90 мин в течение 8 мес и оплачивалась пациентами. На занятиях, которые проводили квалифицированные диетологи или терапевты, обсуждались такие вопросы, как причины и следствия ожирения, применение низкокалорийных диет, физиотерапия, а также регистрировались потребление жиров и масса тела пациентов. Больных, участвующих в программе контроля массы тела, обучали навыкам ведения дневника суточного потребления жиров с тем, чтобы снизить этот показатель примерно до 80 (желательно до 60) "жировых пунктов" (1 "жировой пункт" соответствует 1 г жиров).

В каждом медицинском учреждении, принимавшем участие в исследовании, массу тела определяли с округлением до 1 кг. Пациентов взвешивали без обуви, после опорожнения мочевого пузыря. Окружность талии измеряли посередине между нижней границей ребер и верхней границей остей подвздошных костей, окружность бедер (максимальная окружность над trochanter major) и рост определяли с точностью до ± 1 см. Измерение артериального давления (АД) проводили в соответствии с рекомендациями Международного гипертонического общества [8]. Лабораторные анализы выполняли в местных лабораториях.

Обследования. Эффективность и переносимость лечения, а также соблюдение пациентами лечебного режима оценивали лечащие врачи по 5-балльной шкале (отлично, очень хорошо, хорошо, удовлетворительно и неудовлетворительно). Кроме того, сами пациенты определяли состояние своего здоровья по той же шкале.

Сопутствующие заболевания диагностировали по клиническим критериям Германской медицинской ассоциации (сахарный диабет: уровень глюкозы в крови натощак более 126 мг/%; гипертония: систолическое/диастолическое АД более 140/90 мм рт. ст.; дислипидемия: холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 160 мг/%, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 40 мг/% и триглицериды (ТГ) более 200 мг/%).

Мониторинг и регистрация данных. Врачи регистрировали демографические данные, диагнозы, сопутствующие заболевания и сочетанную терапию, данные медицинского анамнеза и клинические переменные, перечисленные выше, в стандартных формах.

Данные оценивали методами описательной статистики по средним значениям \pm стандартное отклонение, медианам, минимальным, максимальным значениям, абсолютным и относительным частотам при помощи программного пакета "Statistica", версия 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты

Пациенты и их исходные данные. Всего в данном исследовании (мегаисследование ксеникала, XXL) приняли участие 15 549 больных (11 131 женщина и 4418 мужчин). Большинство больных ($n = 15\ 201$) наблюдались у врачей первичной медицинской помощи ($n = 3631$), 348 больных — у госпитальных врачей ($n = 60$). Без учета места работы врача на одного терапевта в среднем приходилось примерно 4 больных.

Исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Средний возраст больных составлял 48 лет, средняя продолжительность ожирения — 13,7 года. В прошлом многие больные пытались похудеть, однако снизить массу тела более чем на 5% и поддерживать ее на достигнутом уровне удалось менее 10% пациентов.

Примерно у половины больных наблюдалось 1 или 2 сопутствующих заболевания, у 1/3 больных — 3 сопутствующих заболевания и более (см. табл. 1). Гипертонией страдали 41%, дислипидемией 34% и сахарным диабетом 16% больных.

Период лечения и соблюдение лечебного режима. Пациенты получали лечение в среднем 7,1 мес. Первый контрольный визит проводился через 32 дня после начала терапии. В соответствии с планом исследования, лечащий врач мог назначать дополнительные обследования по своему усмотрению. Орлистат назначали в сочетании с низкокалорий-

Таблица 1
Демографические и исходные характеристики пациентов

Показатель	Количество больных	
	абс.	%
Пол:		
женщины	11131	71,6
мужчины	4418	28,4
Возраст, годы		
< 30	1063	6,8
30—39	2897	18,6
40—49	4646	19,9
50—59	4212	17,1
60 и более	2731	17,6
Ожирение в анамнезе:		
есть	11134	71,6
нет	3248	20,9
информация отсутствует	1167	7,5
Терапию ранее не получали	4544	29,2
Сопутствующие заболевания:		
нет/информация отсутствует	3024	19,5
1	4289	27,6
2	3423	22,0
3	2439	15,7
4	1371	8,8
5—9	1003	6,4
Тип сопутствующих заболеваний*:		
гипертония	6331	40,7
дислипидемия	5249	33,8
диабет	2443	15,7

Примечание. * Данные основаны на исходной оценке исследователя. Указаны только те сопутствующие заболевания, по которым достигнуто улучшение.

Таблица 2

Влияние орлистата на массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер у больных

Показатель	Все больные (n = 15 138)				Женщины (n = 10 815)		Мужчины (n = 4323)	
	до лечения	после лечения	абсолютное изменение* (M ± m)	среднее изменение, %	абсолютное изменение* (M ± m)	среднее изменение, %	абсолютное изменение* (M ± m)	среднее изменение, %
Масса тела, кг	99,2	88,5	-10,78 ± 6,94	-10,7	-10,30 ± 6,51	-10,7	-11,96 ± 7,8	-10,7
ИМТ, кг/м ²	34,7	31,0	-3,76 ± 2,38	-10,7	-3,75 ± 2,36	-10,7	-3,78 ± 2,43	-10,7
Окружность талии ¹ , см	114,6	106,6	-8,24 ± 8,37	-7,0	-7,91 ± 8,42	-6,9	-9,02 ± 8,19	-7,2
Окружность бедер ² , см	116,4	110,6	-6,18 ± 7,17	-5,1	-6,55 ± 7,09	-4,4	-5,30 ± 7,28	-5,4

Примечание. * — $p < 0,0001$ при сравнении всех показателей до и после лечения. ¹ — женщины — 8036, мужчины — 3342; ² — женщины — 7723, мужчины — 3240.

ной диетой 73% больных и/или с физической нагрузкой 53% больных. Всего 12% больных получали орлистат без дополнительных мер контроля массы тела.

В конце периода наблюдения данные о массе тела были зарегистрированы у 15 138 (99%) больных. У остальных пациентов отсутствовали единичные параметры, поэтому сделать заключение о реальном отсеке больных не представлялось возможным. Врачи оценили комплаентность больных положительно более чем в 80% случаев (оценка "отлично" дана 21,3% больных, "очень хорошо" — 31,8%, "удовлетворительно" — 107%, "неудовлетворительно" — 5,1%, нет оценки у 1,1% пациентов).

Снижение массы тела и общая эффективность орлистата. За период исследования снижение массы тела больных в результате применения орлистата составило в среднем 10,7%. Снижение массы тела в абсолютных значениях у мужчин было более выраженным, чем у женщин, однако в процентном отношении результаты были сопоставимыми. В среднем ИМТ снизился на 3,76 кг/м². Также отмечено уменьшение окружности талии и бедер (табл. 2).

Не менее 5% снижения массы тела по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано у 87% больных, у 50% пациентов оно составило не менее 10% (рис. 1). Максимальный эффект отмечался в тех случаях, когда терапия орлистатом сочеталась со всеми дополнительными мероприятиями, т. е. участием в программе "КСЕНИКАЛ-кулейтед" в комбинации с низкокалорийной диетой и физической нагрузкой. Как и ожидалось, у больных, получавших орлистат без дополнительных мер контроля массы тела, эффективность терапии была менее выраженной, однако и в этом случае среднее снижение массы тела составило $9,4 \pm 7,5\%$. Применение различных комбинаций терапевтических мероприятий по снижению массы тела приводило к промежуточным результатам (табл. 3).

У большинства (86,5%) больных врачи оценили эффект лечения как положительный ("хорошо" — у 30,9%, "очень хорошо" — у 33,5% и "отлично" — у 22,1%), у 8,7% пациентов — как "удовлетворительный" и у 4,2% — как "неудовлетворительный". Информация об эффективности лечения отсутствовала у 0,5% больных.

Влияние орлистата на сопутствующие заболевания. Орлистат положительно влиял на уровень липидов и глюкозы в крови и АД. В среднем достиг-

нуто выраженное снижение уровня липидов в крови (рис. 2, а). Отмечено снижение уровня ХС ЛПНП и повышение — ХС ЛПВП: в результате среднее значение отношения ЛПНП/ЛПВП снизилось на 15,4%. Систолическое/диастолическое АД в среднем снизилось на 8,7/5,1 мм рт. ст. (см. рис. 2, б), а ЧСС — в среднем на 3,0 в 1 мин. Уровень глюкозы в крови снизился в среднем на 7,5% (см. рис. 2, в).

Положительный эффект лечения был наиболее выраженным у пациентов с сопутствующими ожирению заболеваниями. У больных с дислипидемией отмечалось значительное снижение общего ХС (14%), ХС ЛПНП (14%) и ТГ (18%), уровень ХС ЛПВП повысился на 13% (см. рис. 2, а). У больных гипертонией систолическое АД снизилось с 155,0 мм рт. ст. в начале исследования до 142,1 мм рт. ст. (-12,9 мм рт. ст.) через 7 мес наблюдения, диастолическое — соответственно с 92,2 до 84,6 мм рт. ст. (см. рис. 2, б). У больных сахарным диабетом к концу исследования отмечалось снижение уровня глюкозы в крови на 15% по сравнению с исходным, равным 155 мг/% (см. рис. 2, в).

У некоторых пациентов стало возможным снижение дозы или полная отмена сочетанной медикаментозной терапии: 31% больных с дислипидемией прекратили прием препаратов для снижения уровня липидов, 15% — снизили дозы назначенных препаратов. Кроме этого, 18% больных гипертони-

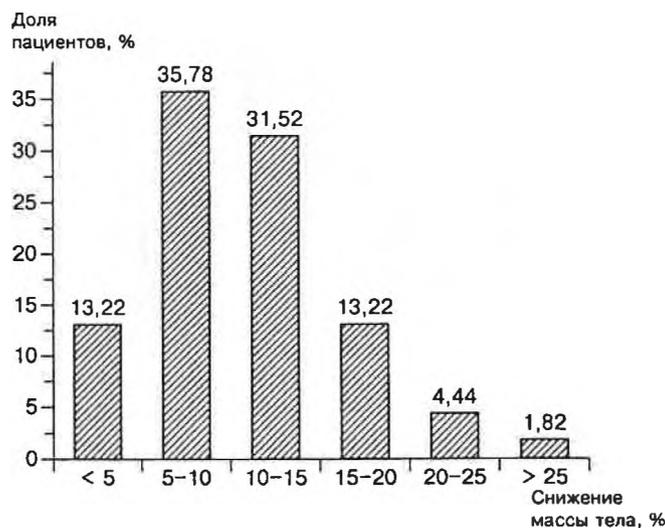


Рис. 1. Снижение массы тела после лечения орлистатом.

Снижение массы тела в зависимости от дополнительных мер

Наличие дополнительных мер	Дополнительные меры			Число больных*	Масса тела, кг ($M \pm m$)		Относительное изменение массы тела, % ($M \pm m$)
	низкокалорийная диета	физическая активность	программа "КСЕ-НИ-КАЛкулейтед"		до лечения	после лечения	
Нет	Нет	Нет	Есть	795	98,6 ± 17,3	87,9 ± 16,3	-10,8 ± 5,8
Нет	Нет	Есть	Нет	627	98,1 ± 16,7	87,7 ± 15,9	-10,6 ± 6,0
Нет	Нет	Есть	Есть	388	98,7 ± 16,7	87,7 ± 15,1	-11,1 ± 5,2
Нет	Есть	Нет	Нет	2659	99,0 ± 17,9	89,5 ± 16,6	-9,5 ± 5,9
Нет	Есть	Нет	Есть	1163	100,7 ± 17,8	90,0 ± 16,2	-10,5 ± 5,2
Нет	Есть	Есть	Нет	4142	99,1 ± 17,0	87,7 ± 15,3	-11,4 ± 5,6
Нет	Есть	Есть	Есть	2682	99,2 ± 17,9	87,1 ± 15,9	-12,0 ± 5,8
Есть	Нет	Нет	Нет	1856	99,1 ± 17,8	89,7 ± 17,3	-9,4 ± 7,5

Примечание. * Для 189 больных информация о дополнительных мерах контроля массы отсутствует; для 637 пациентов приняты различные комбинации с другими программами.

ей прекратили прием антигипертензивных средств, а еще 8% — снизили дозы этих препаратов. Среди больных диабетом лекарственную терапию отменили у 16% и снизили дозу у 16% пациентов.

Переносимость орлистата. Специалисты оценили переносимость орлистата как хорошую более чем у 90% пациентов (оценка "отлично" дана 21,3% больных, "очень хорошо" — 34,4%, "хорошо" — 36,7%, "удовлетворительно" — 5,4%, "неудовлетворительно" — 1,3%, нет оценки у 1% больных). На хорошую переносимость орлистата также указывала оценка пациентами общего состояния здоровья. При заключительном обследовании общее состояние здоровья оценили как "хорошее", "очень хорошее" или "отличное" 88,7% больных по сравнению с 40,4% до начала лечения. "Удовлетворительное" и "неудовлетворительное" состояние здоровья после лечения зарегистрировано всего у 9,4% больных по сравнению с 59% до лечения. Всего улучшение состояния здоровья отметили 65,1%, отсутствие изменений — 33,4% пациентов, и всего 1,5% больных считали, что их здоровье ухудшилось.

Неблагоприятные явления зарегистрированы у 1,5% ($n = 234$) больных, в основном они состояли в нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта. Чаще всего наблюдались диарея и жидкий стул ($n = 64$), жирный стул ($n = 50$), метеоризм ($n = 23$) и тошнота ($n = 7$). После окончания курса лечения более половины (62,2%) пациентов пожелали продолжить прием орлистата.

Обсуждение

Проведенное исследование орлистата явилось самым крупным в естественных условиях; оно подтвердило эффективность орлистата в сочетании с изменением образа жизни, показанную ранее в условиях контролируемых исследований [3, 6, 9] и в условиях обычной практики [10]. Достигнутое существенное снижение массы тела (10,7%; 10,8 кг) было сопоставимым со снижением массы тела в контролируемых исследованиях орлистата в сочетании с существенным изменением образа жизни [3, 9]. Снижение массы тела не менее чем на 5%, зарегистрировано у 87% больных, причем у 51% па-

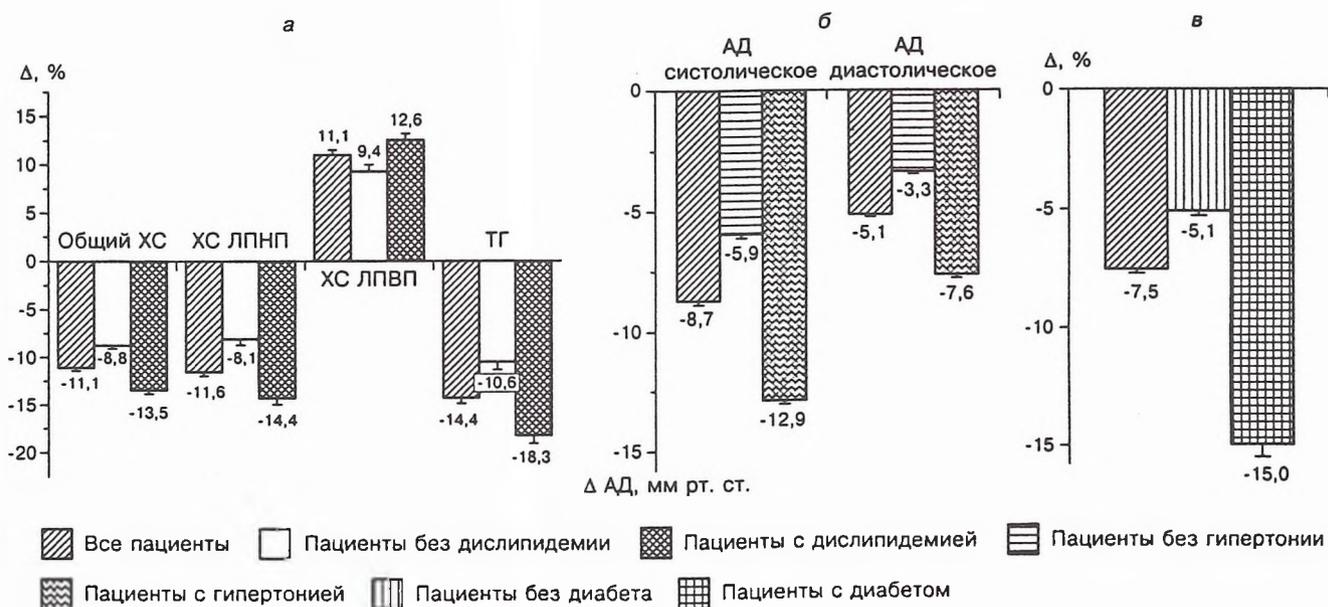


Рис. 2. Влияние лечения орлистатом на уровень липидов в крови (а), АД (б) и уровень глюкозы в крови (в).

циентов снижение составляло 10% и более; различий в уровнях этого показателя у мужчин и женщин не зарегистрировано. Эти результаты показывают, что применение орлистата в обычной медицинской практике в сочетании с изменением образа жизни является таким же эффективным методом, как и лечение в специализированных центрах, которое связано с большими расходами на немедикаментозную терапию.

Снижение массы тела было одинаковым у больных сахарным диабетом (10,1%) и без него (10,7%). В ранее проведенных клинических исследованиях снижение массы тела у пациентов без диабета было более выраженным (-10,3 кг) [3], чем у больных диабетом, получавших пероральную терапию (-4,6 кг) или инсулин (-6,2 кг) [4, 11]. С целью сравнения результатов, полученных у больных диабетом и без него, и получения репрезентативных данных в наш протокол было включено достаточно большое число больных диабетом [12–14], у которых лечение приводило к клинически значимому снижению гликемии — на 27 мг/% (15%).

Лечение приводило к значительному снижению уровня липидов в крови, особенно у больных с дислипидемией. Снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП составило 14%, уровень ХС ЛПВП повысился на 13%, атерогенное соотношение ЛПНП/ЛПВП улучшилось на 18%. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в предыдущих контролируемых исследованиях, особенно у больных диабетом [15].

Зафиксировано также значительное снижение систолического и диастолического АД. Как показал метаанализ данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, у 628 больных ожирением с гипертензией терапия орлистатом в сочетании с изменением образа жизни приводила к снижению систолического и диастолического АД соответственно на 9,4 и 7,7 мм рт. ст. [16]. Как и в нашем исследовании, ЧСС снизилась на 3 в 1 мин, а произведение систолического давления и ЧСС (важный показатель потребления кислорода миокардом) снижалось в среднем на 10% [16].

Снижение степени факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний сопровождалось уменьшением потребности в сочетанной терапии. Примерно 1/6 часть больных гипертензией и диабетом прекратили прием соответственно антигипертензивных или пероральных противодиабетических средств. Каждый пациент с дислипидемией прекратил прием препаратов для снижения уровня липидов. Необходимо отметить, что по условиям протокола ни пациенты, ни врачи не получали инструкций специально снижать потребление препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Та-

ким образом, орлистат позволяет снизить затраты на сочетанную терапию при лечении ожирения, хотя формальный анализ для подтверждения этого предположения не проводился.

Заключение

В данной работе представлены результаты самого крупного исследования орлистата в реальных условиях обычной клинической практики, в котором приняло участие большое число пациентов с избыточным весом или ожирением. Эти результаты показали возможность эффективного снижения степени тяжести сопутствующих заболеваний в результате применения орлистата. Полученные данные продемонстрировали, что снижение массы тела и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было сопоставимым с результатами рандомизированных контролируемых исследований. Таким образом, лечение ожирения может проводиться врачами общей практики так же эффективно, как и в специализированных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergmann K. E., Mensink G. B. M. // Gesundheitswesen. — 1999. — Bd. 61. — S. 115–120.
2. Kromeyer-Hauschild K., Zellner K., Jaeger U., Hoyer H. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1999. — Vol. 23. — P. 1143–1150.
3. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 167–172.
4. Kelley D. E., Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1033–1041.
5. Miles J. M., Leiter L., Hollander P. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1123–1128.
6. Torgerson J. S., Hauptman J., Boldrin M. N., Sjostrom L. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 155–161.
7. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic // Wld Hlth Org. Tech. Rep. Ser. — 2000. — Vol. 894. — P. i-xii; 1–253.
8. World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17. — P. 151–183.
9. Davidson M. H., Hauptman J., DiGirolamo M. et al. // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 281. — P. 235–242.
10. Rissanen A., Lean M., Rossner S. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27. — P. 103–109.
11. Hanefeld M., Sachse G. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — N 4. — P. 415–423.
12. Fujioka K., Seaton T. B., Rowe E. et al. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — N 2. — P. 175–187.
13. James W. P. T., Astrup A., Finer N. et al. // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 2119–2123.
14. Anderson J. W., Konz E. C., Frederich R. C., Wood C. L. // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 74. — P. 579–584.
15. Muls E., Kolanowski J., Scheen A. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25. — P. 1713–1721.
16. Sharma A. M., Golay A. // J. Hypertens. — 2002. — Vol. 20. — P. 1873–1878.

Поступила 20.02.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616-056.52:312.6(470.67)

И. А. Шамов, И. Г. Ахмедов, Н. В. Багомедова, Х. Г. Омарова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОЖИРЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

Кафедры пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. И. А. Шамов) и госпитальной хирургии (зав. — проф. А. Г. Магомедов) Дагестанской государственной медицинской академии, Махачкала

Мониторинг массы тела жителей того или иного региона имеет несомненное значение для практического здравоохранения. Требуемый объем выборки (1500 человек) для изучения распространенности ожирения среди населения рассчитывали с учетом численности населения Республики Дагестан по известной формуле. Медиана значений возраста составила 27 лет, минимальное и максимальное значения — 14 и 79 лет соответственно, среднее значение — 34 года, стандартное отклонение — 17,4.

Распределение полученных значений индекса массы тела (ИМТ) не соответствовало нормальному. Медиана значений ИМТ составила 23,9, минимальное и максимальное значения — 13,95 и 50,15 соответственно, квартили (25-й и 75-й) — 21,45 и 27,56, процентиля (5-й и 95-й) — 18,59 и 33,98, среднее значение — 24,87, стандартное отклонение — 4,83.

Из 1500 обследованных пониженную массу тела имели 65 (4,3%), нормальную — 801 (53,4%), избыточную — 416 (27,7%) лиц. Ожирение наблюдалось у 218 (14,5%) обследованных, в том числе I степени у 164 (10,9%), II — у 43 (2,9%) и III степени у 11 (0,7%). Получены некоторые различия (в ряде случаев статистически незначимые) в уровне массы тела, наличии и степени ожирения в зависимости от места проживания (город или село), климатогеографической зоны, пола и этнической принадлежности.

Ключевые слова: эпидемиология (Республика Дагестан) ожирение, индекс массы тела.

Monitoring of body mass in the dwellers of this or that region is of indisputable value for practical public health. The sample size ($n = 1,500$) required to study of the prevalence of obesity among the population was calculated in terms of the size of the population of the Republic of Daghestan, by using the well-known formula. The median of age was 27 years, from 14 to 79 years, its mean was 34 years; the standard deviation was 17.4.

The distribution of the obtained values of the body mass index did not correspond to the normal values. The median of body mass indices was 23.9 from 13.95 to 50.15 respectively; quartiles (25%:75%) were 21.45:27.56; percentiles (5%:95%) were (18.59:33.98); the mean was 24.87; the standard deviation was 4.833.

Out of the 1,500 examinees, 65 (4.3%) persons had a low body mass; 801 (53.4%) had a normal body mass; and 416 (27.7%) had an excessive one. Obesity was observed in 218 (14.5%) examinees, including first-, second-, and third-degree obesity in 164 (10.9%), 43 (2.9%), and 11 (0.7%) examinees, respectively. There were some differences (statistically insignificant in some cases) in body mass and obesity in relation to the place of residence (a climatic and geographical zone, gender, and ethnicity).

Key words: epidemiology (Republic of Daghestan), obesity, body mass index.

Ожирение — одно из самых распространенных заболеваний нашего времени. Число лиц с избыточной массой тела (МТ) быстро увеличивается во всем мире [5, 8, 9], причем этот рост коррелирует с ростом экономического развития страны и благосостояния населения.

Ожирение сопряжено с социально-психологическими проблемами, особенно у молодых людей [3, 7]: реактивной депрессией, тревогой, нередко социальной и бытовой дискриминацией. Ожирению сопутствует ряд серьезных заболеваний: артериальная гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, гиперхолестеринемия с соответствующими последствиями, болезни костно-мышечной системы, а также онкологические заболевания [6, 7].

Мониторинг МТ у жителей того или иного региона имеет несомненное значение для практического здравоохранения, позволяет выяснить распространенность ожирения и наметить меры профилактики. Исследования МТ в популяции Республики Дагестан ранее не проводились.

Материалы и методы

С 1 сентября 2003 г. по 30 июня 2004 г. обследовали взрослых лиц, навещавших больных в Республиканской клинической больнице. В исследовании не включали лиц, усиленно занимающихся спортом, беременных и кормящих женщин.

Требуемый объем выборки рассчитывали [2, 4, 11] по формуле

$$n = \frac{0,25 \cdot N \cdot t^2}{\Delta^2 \cdot N + 0,25 \cdot t^2},$$

где n — искомый объем выборки; N — объем генеральной совокупности (численность населения Республики Дагестан на 01.01.03), составляющий 2 199 945 человек; t — критерий Стьюдента при большом объеме выборки и 95% уровне значимости — 1,96 (табличное значение); 0,25 — коэффициент, равный $p \cdot (1 - p)$, где p — вероятности наличия признака в генеральной совокупности; $(1 - p)$ — вероятность его отсутствия (при отсутствии информации берут его максимальное значение — 0,25); Δ — допустимая вероятность погрешности выборочного показателя (в данном исследовании допущена погрешность не более 0,03). При введении цифровых значений в формулу получаем $n = 1066$.

Для большей надежности численность выборки доведена нами до 1500 человек. Несмотря на это, выборка оказалась нерепрезентативной по некоторым качественным критериям. Так, по национальному составу ($\chi^2 = 227,7$; $p < 0,0001$) и административно-территориальной принадлежности ($\chi^2 = 1107,7$; $p < 0,0001$) обследованная группа населения отличалась от населения в целом по республике (по состоянию на 01.01.98). Вместе с тем, поскольку формирование выборки осуществлялось

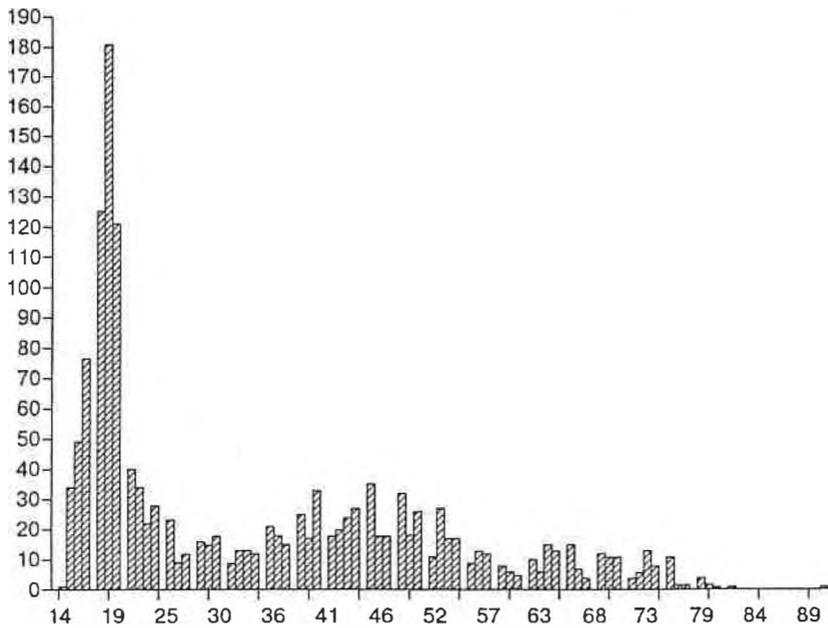


Рис. 1. Распределение обследованных по возрасту.

По оси ординат — число обследованных, по оси абсцисс — возраст обследованных (в годах). Показатели критериев нормальности распределения: Колмогорова—Смирнова $d = 0,081$, $p < 0,01$; Лиллиефорс — $p < 0,01$; Шапиро—Вилк (Shapiro—Wilk) $W = 0,953$, $p = 0,00$.

случайным отбором, полученные в результате исследования данные позволяют получить представление о состоянии проблемы в целом по республике.

Распределение обследованных по возрасту в данной группе отличалось от возрастной структуры населения (рис. 1). Медиана значений возраста составила 27 лет, минимальное и максимальное значения — 14 и 79 лет соответственно, среднее значение — 34 года, стандартное отклонение — 17,4, квартили (25-й и 75-й) — 19 и 47 лет, процентиля (5-й и 95-й) — 16 и 69 лет. Мужчин было 499 (33,3%), женщин — 1001 (66,7%).

Республика Дагестан имеет 3 четко разделенные климатогеографические зоны — горную, предгорную и равнинную. Из обследованных нами лиц 298 (19,9%) проживали в горной, 206 (13,7%) — в предгорной и 996 (66,4%) — в равнинной зоне. Причина некоторого перевеса проживающих в равнинной зоне объясняется большим числом жителей Махачкалы, попавших в выборку. В то же время это не искажает результатов исследования, поскольку число жителей равнины также больше, чем предгорья и гор. Сельских жителей в выборке оказалось 653 (43,5%), городских — 847 (56,5%), что также объясняется большим числом жителей Махачкалы, попавших в выборку.

МТ у обследованных определяли с помощью переносных весов с диапазоном 1—130 кг (в данном исследовании не было ни одного человека с массой тела более 130 кг).

Индекс МТ (ИМТ) рассчитывали [1] как отношение МТ в килограммах к квадрату роста в метрах. Этот показатель носит название индекса Кетле.

При оценке результатов мы использовали рекомендации ВОЗ: ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ соответствовал пониженной МТ; $18,5\text{—}24,9 \text{ кг/м}^2$ — идеальной; $25\text{—}29,9 \text{ кг/м}^2$ — избыточной МТ; 30 кг/м^2 и более — ожирению. При ожирении I степени ИМТ составляет $30\text{—}34,9 \text{ кг/м}^2$, II степени — $35\text{—}39,9 \text{ кг/м}^2$ и III степени — 40 кг/м^2 и более.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ "Statistica", версия 6,0, компании "StatSoft Inc." (США). В ряде случаев рассчитывали 95% доверительные интервалы для разности частот ($DI_{p, \alpha}$) [10].

Результаты

В исследование вошли жители 50 административных районов и городов республики. Численность оказавшихся в выборке лиц из каждого района широко варьировала — от 2 из Южносухокумска до 675 из Махачкалы. Медиана значений составила 14,5 (квартили 7 и 22; процентиля 4 и 50).

Распределение значений индекса Кетле не соответствовало норме и было смещено в сторону относительно низких значений (рис. 2). Медиана значений индекса Кетле составила 23,9, минимальное и максимальное значение — 13,95 и 50,15 соответственно (квартили 21,45 и 27,56; процентиля

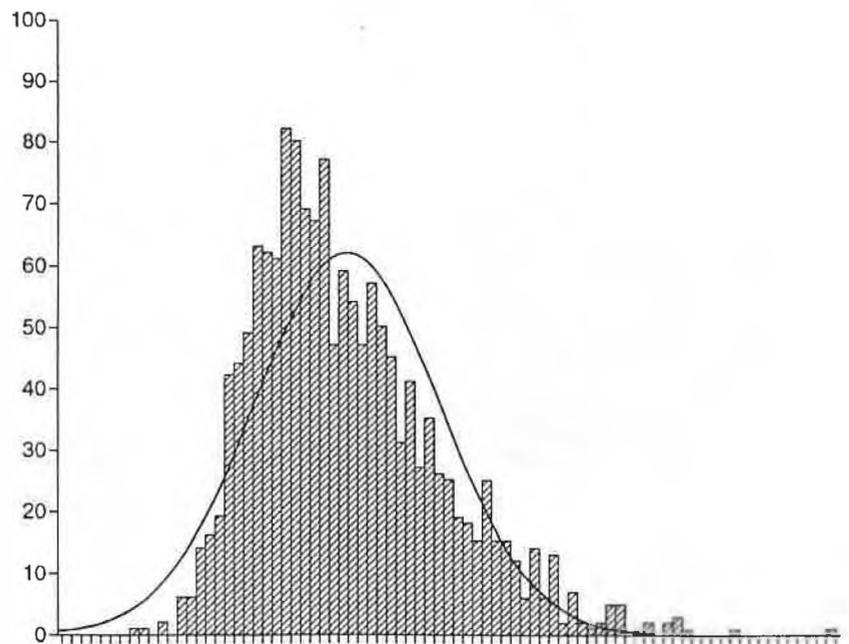


Рис. 2. Характер распределения индекса Кетле в выборке.

По оси ординат — число наблюдений, по оси абсцисс — интервалы значений индекса Кетле. Сплошная линия — нормальное распределение.

МТ обследованных в зависимости от климатогеографической зоны проживания

Зона проживания	Число обследованных с МТ						Число лиц с ожирением					Итого
	пониженной		нормальной		избыточной		I степень	II степень	III степень	всего		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%				абс.	%	
Горная	4	1,3	143	48,0	104	34,9	33	12	2	47	15,8	298
Предгорная	3	1,5	103	50,0	69	33,5	23	8	0	31	15,0	206
Равнинная	58	5,8	555	55,7	243	24,4	108	23	9	140	14,1	996
Всего...	65	4,3	801	53,4	416	27,7	164	43	11	218	14,5	1500

18,59 и 33,95), среднее значение — 24,87, стандартное отклонение — 4,83.

Из 1500 обследованных пониженная МТ была у 65 (4,3%), нормальная — у 801 (53,4%), избыточная — у 416 (27,7%) человек. Ожирение наблюдалось у 218 (14,5%) обследованных, в том числе I степени — у 164 (10,9%), II степени — у 43 (2,9%), III степени — у 11 (0,7%) (см. таблицу).

Анализ частоты лиц с ожирением, проживающих в разных районах и городах, выявляет, на первый взгляд, довольно выраженные различия. Так, в г. Кизилюрт доля лиц с различными степенями ожирения составляла 4,5%, тогда как в Кизилюртовском районе она достигала 31,6%, а в Хивском — 40%. Однако 95% доверительный интервал для разности частот в обоих случаях (4,9—66 и 3,9—50,1 соответственно) имеет широкие границы, что свидетельствует о малой достоверности выявленных различий.

Объединение в одну группу лиц с превышающей норму МТ повысило достоверность результатов сравнения по районам и городам. Медиана частоты лиц с МТ выше нормы составляла 44,6% (минимум — 0%, максимум — 80%; квартили 35,1 и 54%; процентиля 0 и 72,2%). Наименьшая (отличная от нуля) доля лиц с превышающей норму МТ наблюдается в Кумторкалинском районе (12,5%), наибольшая — в Докузпаринском (80%), Курахском (75%), Сергокалинском (68,2%) районах и в г. Избербаш (72,2%). Минимальная и максимальная численность лиц с превышающей норму МТ в районах и городах, где проживало более 20 обследованных, выявлена в Сулейман-Стальском (25%) и Сергокалинском (68,2%) районах соответственно (ДИ_{р.ч.} 18,4—68%). По сравнению с Сулейман-Стальским районом достоверно больше лиц с превышающей норму МТ отмечено в Акушинском, Дахадаевском, Карабудахкентском, Левашинском районах и в Буйнакске.

Различие индексов Кетле у мужчин и женщин оказалось статистически значимым (критерий Манна—Уитни — 223438,0; $p = 0,0013$). В целом, превышающая норму МТ наблюдалась у 48,1% мужчин и 39,5% женщин. Данный показатель у мужчин оказался достоверно выше (ДИ_{р.ч.} 3,3—13,9%), хотя доля женщин с ожирением различной степени оказалась больше (16,1 и 11,5% соответственно; ДИ_{р.ч.} 0,8—8,4%).

Значимой зависимости индекса Кетле от проживания в сельской или городской зоне не обнаружено. Статистически недостоверным оказалось и различие в соотношении лиц с ожирением в городе

и на селе (13,7 и 15,6% соответственно, хотя в целом превышающая норму МТ наблюдалась у жителей сельской местности достоверно чаще (45,8 и 39,6% соответственно; ДИ_{р.ч.} 1,1—11,2%).

Исследование показало, что зона проживания оказывает влияние на ИМТ (см. таблицу). Различия индекса Кетле по данному признаку статистически достоверны (Kruskal—Wallis ANOVA: $N = 25,8$; $p = 0$). Наибольшие различия прослеживаются между горной (50,7%) и равнинной (38,5%) зонами (ДИ_{р.ч.} 5,8—18,5%). Вместе с тем по численности лиц с ожирением (15,8 и 14,1% соответственно) эти зоны не различаются (ДИ_{р.ч.} от -2,9 до 6,2%). Соответствующие показатели в предгорной зоне занимают промежуточное положение (превышающая норму МТ наблюдалась у 48,5% обследованных, в том числе ожирение у 15%).

Выявлена наиболее сильная ассоциация индекса Кетле с возрастом обследованных; коэффициент корреляции Спирмена $r_{сн} = 0,6$ и $p = 0$ указывают на существенную и статистически значимую связь. Рассеяние значений и линия регрессии этой связи представлены на рис. 3.

При грубом анализе рассеяния значений ИМТ в разных возрастных группах можно отметить примерно одинаковый интервал размаха значений данного показателя для каждой возрастной группы. Среднее значение размаха ИМТ в возрастных интервалах по 5 лет (до 20, 20—24, 25—29 лет и т. д.) составило $20,6 \pm 4,19$; стандартное отклонение значений ИМТ в указанных возрастных группах — $4,14 \pm 0,74$. Последнее позволяет предположить, что расчет значений ИМТ требует поправки на возраст. Истинные значения ИМТ, по-видимому, меньше рассчитанных на величину, равную произведению возраста и некоего коэффициента. С учетом коэффициента наклона уравнения регрессии правильнее было бы рассчитывать ИМТ по формуле

$$\text{ИМТ} = \frac{MT}{P^2} - k \cdot v,$$

где v — возраст (в годах); k — рассчитанный для исследуемой популяции коэффициент (в нашем случае $k = 0,16287$ является коэффициентом наклона уравнения регрессии)¹; P — рост (в метрах).

Анализ корреляции связи индекса Кетле с другими показателями (пол, климатогеографическая

¹Градации (оценка значений ИМТ) при этом должны несколько отличаться от принятых ВОЗ.

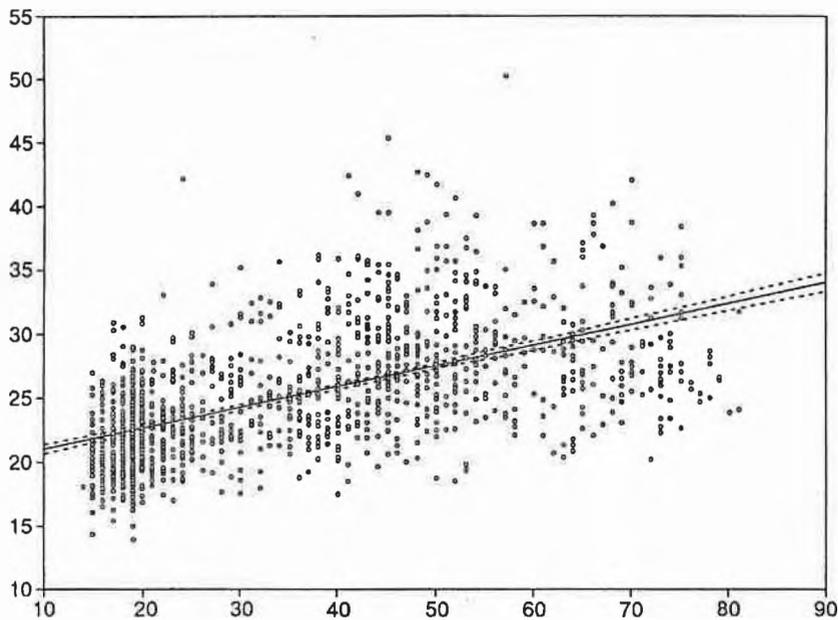


Рис. 3. Рассеяние значений индекса Кетле (ось ординат) в зависимости от возраста, линия регрессии и 95% доверительный интервал для линии регрессии.

По оси абсцисс — возраст обследованных (в годах). Уравнение регрессии: индекс Кетле = $19,351 + 0,16287 \cdot \text{возраст}$ (пунктиром указан 95% доверительный интервал для линии регрессии). Коэффициент корреляции $r = 0,586$.

зона, национальность, административный район проживания, число детей) не выявил существенной зависимости от них.

Зависимость ИМТ от национальной (этнической) принадлежности обследованных имеет важное значение, так как косвенно характеризует влияние особенностей питания на МТ.

Доля лиц с МТ выше нормы среди представителей разных национальностей варьировала от 20% (цахуры) до 100% (армяне). Без учета слабо представленных в выборке групп (ногайцы, цахуры, азербайджанцы, агульцы, армяне, рутульцы, чеченцы) доля лиц с превышающей норму МТ колеблется от 26,6% (лакцы) до 50% (даргинцы и табасаранцы), причем 95% доверительный интервал для разности частот даргинцы—лакцы (12,8—34%) свидетельствует о большей достоверности различий, чем у народностей табасаранцы—лакцы ($DI_{p,ч}$ 7,9—38,9%). Среди большинства других этнических групп различия были минимальными.

Ожирение чаще всего отмечается у лиц русской национальности (22,8%), меньше всего лиц с ожирением среди лакцев (7,3%; $DI_{p,ч}$ 4,8—26,1%). В остальных группах доля лиц с ожирением колебалась от 12,5% (аварцы) до 18,1% (даргинцы) ($DI_{p,ч}$ 0,7—10,5%). Различия в относительной численности лиц с ожирением среди аварцев и даргинцев, а также среди русских и лакцев оказались статистически достоверными. В остальных анализируемых этнических группах разница частот оказалась не достоверной.

Обсуждение

Таким образом, среди населения Республики Дагестан, как и в других странах, имеется тенденция к превышению массы тела и ожирению (27,7 и

14,5% соответственно). В то же время следует отметить, что в основном (10,9%) встречается легкая степень ожирения. Крайние степени ожирения (II и выше) выявляются лишь у 3,6% лиц.

По сравнению с показателями в нашей республике число лиц с ожирением в большинстве европейских стран и США заметно выше. Так, в США у 1/3 взрослого населения отмечена избыточная МТ (более 20% от идеальной массы) [13]. Анализ данных разных авторов позволяет сделать заключение о том, что доля лиц с избытком МТ более 20% от идеальной составляет 16—20% [14].

Прослеживается определенная зависимость ИМТ от возраста, пола, характера трудовой деятельности. Однако причина превышения доли лиц с избытком МТ среди проживающих в горной зоне по сравнению с проживающими на равнине остается неясной. Одним из возможных факторов может быть относительно высокий процент лиц старшего возраста, проживающих в горной местности.

По данным ряда источников, в том числе по данным экспертов ВОЗ [1], предложенная формула расчета ИМТ малопригодна для возрастных групп до 20 лет и старше 55 лет. Внесение в указанную формулу поправки, по-видимому, позволит нивелировать влияние возрастного показателя на значение ИМТ.

Нами не выявлено существенных различий в МТ и степени ожирения у лиц, проживающих в городе и сельской местности. Это свидетельствует, вероятно, о выравнивании образа жизни (в том числе питания) городских и сельских жителей Дагестана в последние десятилетия.

Ожирение реже всего встречается у лакцев, наиболее часто — у русских и армян. Процент лиц с превышением МТ также достоверно различается между отдельными этническими группами, хотя сами показатели превышения умеренны во всех группах.

Выводы

1. Большинство жителей Республики Дагестан (53,4%) имеют нормальную МТ. Избыточная МТ выявлена у 27,7% обследованных, она значимо коррелирует с возрастом. Ожирение выявлено у 14,5% жителей, причем в 10,9% случаев — ожирение I степени. Ожирение II—III степени отмечено лишь у 3,6% обследованных.

2. Выявленная зависимость ИМТ от возраста предполагает необходимость внесения поправки на возраст в расчет данного показателя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С. Г. // Клиническая медицина. — 2004. — № 6. — С. 27—29.

2. Зайцев Г. Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. — М., 1984.
3. МакДермотт Майкл Т. Секреты эндокринологии: Пер. с англ. — М., 2001.
4. Миняйлова Н. Н. // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 83—87.
5. Общая теория статистики / Под ред. А. Я. Боярского. — М., 1977.
6. Перова Н. В., Метельская В. А., Оганов Р. Г. // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 3. — С. 4—9.
7. Петрова Т. В., Стрюк Р. И., Бобровницкий И. П. и др. // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 30—33.
8. Петрухина А. // Косметика и мед. — 2001. — № 3. — С. 5—14.
9. Петрухина А. // Косметика и мед. — 2001. — № 3. — С. 86—89.
10. Петрухина А. // Косметика и мед. — 2001. — № 3. — С. 90—92.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М., 2002.
12. Татонь Ян. Ожирение: патофизиология, диагностика, лечение: Пер. с польск. — Варшава, 1981.
13. Эпидемиология неинфекционных заболеваний / Под ред. А. М. Вихерта, А. В. Чаклина. — М., 1990.
14. Bessesen D. H. // Ann. Intern. Med. — 1992. — Vol. 116. — P. 942—949.

Поступила 20.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.432-006.55-06:616.154:577.175.3281-008.61-07

Л. И. Астафьева¹, Е. И. Марова², Б. А. Кадашев¹, А. Г. Коршунов¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ И ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

¹ГУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва; ²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В настоящей работе рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики пролактином с умеренной гиперпродукцией пролактина и гормонально-неактивных аденом гипофиза с вторичной гиперпролактинемией. Обследовано 60 больных с макроаденомами гипофиза. Морфологический анализ операционного материала включал гистологический, иммуногистохимический методы исследования с антителами к гормонам аденогипофиза. Выявлена вероятная частота встречаемости пролактинсекретирующих опухолей среди макроаденом гипофиза, протекающих с умеренной гиперпролактинемией (25%), а также гормонально-неактивных аденом среди опухолей, расцениваемых в дооперационном периоде, как пролактиномы (16%).

Ключевые слова: пролактинома, гормонально-неактивная аденома гипофиза, умеренная гиперпролактинемия.

The present paper deals with the differential prolactin diagnosis of pituitary adenomas with moderate prolactin hyperproduction and hormonally inactive pituitary adenomas. Sixty patients with gross pituitary adenomas were examined. Morphological analysis of intraoperative samples included histological, immunohistochemical studies with antibodies to hormones of the adenohypophysis. There was a probable frequency of prolactin-secreting tumors among gross pituitary adenomas proceeding with moderate hyperprolactinemia (25%) and that of hormonally inactive pituitary adenomas among the tumors regarded as prolactinomas (16%) in the preoperative period.

Key words: prolactinoma, hormonally inactive pituitary adenoma, moderate hyperprolactinemia

Опухоли хиазмально-селлярной области часто сопровождаются гиперпролактинемией, которая может быть первичной и вторичной. К первичной относят истинную продукцию пролактина (ПРЛ) пролактинсекретирующей или смешанной (например, маммосоматотропной) аденомой гипофиза. Вторичная гиперпролактинемия часто встречается при гормонально-неактивных аденомах гипофиза и других опухолях хиазмально-селлярной области (менингиомы, краниофарингиомы, герминомы) и обусловлена нарушением дофаминергической регуляции в условиях компрессии "ножки" гипофиза растущей опухолью. Как правило, в таких случаях уровень ПРЛ не превышает 2000 мЕд/л [2, 4].

Одной из актуальных проблем нейроэндокринологии и нейрохирургии является дифференциальная диагностика пролактином с умеренной гиперпродукцией ПРЛ и гормонально-неактивных аденом (ГНА) гипофиза с вторичной гиперпролактинемией.

В настоящее время оптимальным методом лечения пролактином в большинстве случаев является консервативная терапия агонистами дофамина,

приводящая к нормопролактинемии и уменьшению объема опухоли у 80% больных [3]. Для ГНА не разработана эффективная медикаментозная терапия, в этих случаях методом выбора часто оказывается хирургическое лечение.

Известно, что более чем у 50% больных с ГНА выявляется умеренная гиперпролактинемия, обусловленная нарушением дофаминергической регуляции в условиях компрессии портальных сосудов растущей опухолью [5]. В клинической картине у больных с такими опухолями могут доминировать симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма, что приводит к ошибочному установлению диагноза пролактиномы. Назначение агонистов дофамина нормализует уровень ПРЛ, однако не влияет на рост опухоли. В таких случаях опухоль может достигать значительных размеров [7, 8].

Современный уровень развития дооперационной диагностики не позволяет провести разграничение между истинной пролактинсекретирующей аденомой с умеренной гиперпродукцией ПРЛ и ГНА с вторичной гиперпролактинемией, вследст-

вие чего возникают трудности в выборе тактики лечения — хирургического или медикаментозного.

В этом плане весьма актуальным представляется сравнительное изучение клинических и гормональных особенностей опухолей в группах с верифицированным диагнозом ГНА и пролактиномы. Учитывая то обстоятельство, что абсолютно точное проведение дифференциального диагноза между ними без хирургического лечения невозможно, для клиницистов может представлять интерес вероятность ошибочного применения агонистов дофамина в случаях, когда оптимальным методом лечения была бы операция, и наоборот.

Материалы и методы

В настоящей работе проведен анализ исследования больных с верифицированным диагнозом аденомы гипофиза, в которое было включено 60 больных с макроаденомами гипофиза без клиники акромегалии, болезни Иценко—Кушинга и ТТГ-зависимого гипертиреоза.

В клинической картине заболевания преобладали симптомы объемного поражения структур хиазмально-селлярной области в виде нарушения зрения у 90%, гипопитуитаризма у 85%, головной боли у 45% больных.

Лактотропную функцию оценивали по двукратному определению базального уровня ПРЛ у всех больных и концентрации ПРЛ по результатам пробы с метоклопрамидом у 18 пациентов. Функциональную пробу с метоклопрамидом проводили в дооперационный период, утром натощак; у женщин с сохраненным менструальным циклом в первую фазу (5—7-й день). Критерием умеренной гиперпролактинемии в нашем исследовании было повышение уровня ПРЛ выше верхней границы нормальных значений (550 мЕд/л), но не более 2000 мЕд/л.

Показанием к операции являлись большие размеры аденомы, вызывающие очаговую неврологическую и офтальмологическую симптоматику, гипопитуитарные нарушения, кроме того, у пациентов с макропролактиномами — неэффективность и/или непереносимость агонистов дофамина.

Всем больным проведено хирургическое удаление аденомы гипофиза в НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН. 17 больных оперированы транскраниальным доступом, 40 больных — трансназально-трансфеноидальным доступом. В 3 случаях при аденомах гипофиза, имеющих как выраженный супраселлярный рост, так и инвазию в структуры основания черепа, проведены двухэтапные операции с поочередным применением транскраниального и трансфеноидального хирургических доступов.

Морфологический анализ операционного материала включал гистологический, иммуногистохимический методы исследования с антителами (АТ) к гормонам аденогипофиза (ПРЛ, АКТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ). Морфологические исследования проведены в отделении патоморфологии НИИ нейрохирургии РАМН. Выраженность иммунной окрасивания с АТ к тропным гормонам гипофиза оценивали по-

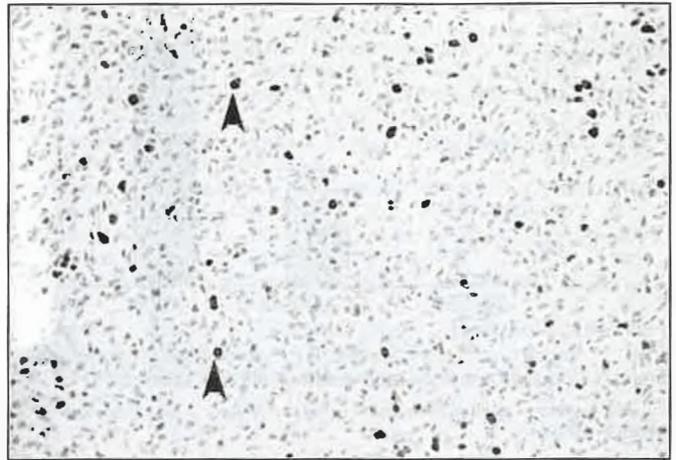


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с АТ к ПРЛ в опухолевых клетках.

LSAB метод Уп. 200.

луколичественным методом: отсутствие иммуноокрашивания трактовалось как 0 степень; менее 10% окрашенных клеток — слабая иммунопозитивная реакция; более 10%, но менее 50% клеток — умеренная иммунопозитивная реакция; 50% клеток и более — выраженная иммунопозитивная реакция.

В нашем исследовании к ПРЛ-позитивным аденомам мы отнесли опухоли только с выраженной и умеренной интенсивностью реакции с АТ к пролактину (рис. 1).

В зависимости от концентрации ПРЛ в периферической крови все больные были разделены на 3 группы: 1-я группа — 24 наблюдения с умеренной гиперпролактинемией (уровень ПРЛ в крови составил 555—1980 мЕд/л; медиана 950 мЕд/л); 2-я группа — 17 наблюдений с нормальной концентрацией ПРЛ в крови (85—525 мЕд/л; медиана 410 мЕд/л); 3-я группа — 19 наблюдений с уровнем ПРЛ в крови более 2000 мЕд/л (2125—12 500 мЕд/л; медиана 5500 мЕд/л), в которых диагностированы пролактиномы.

Группы пациентов с нормальной концентрацией ПРЛ и гиперпролактинемией более 2000 мЕд/л были использованы в качестве групп сравнения.

Результаты и их обсуждение

При иммуногистохимическом исследовании опухолей в 1-й группе больных в 6 (25%) случаях отмечены ПРЛ-позитивные опухоли; во 2-й группе больных не было выявлено ПРЛ-позитивных опухолей; у больных 3-й группы в 16 (84%) случаях были отмечены ПРЛ-позитивные аденомы (рис. 2).

Таким образом, среди опухолей, расцененных в дооперационном периоде как ГНА с вторичной гиперпролактинемией, в 25% случаев выявлены ПРЛ-позитивные опухоли (пролактиномы). В этой группе пациентов было 5 мужчин и 1 женщина в возрасте 20—46 лет (медиана 37 лет). Средняя продолжительность заболевания составила 1,6 года. Симптомы гипогонадизма были выявлены у 4 больных в виде нарушения менструального цикла по типу олиго- и опсоменореи у женщины, снижения либидо, потенции у 3 мужчин. У 2 пациентов

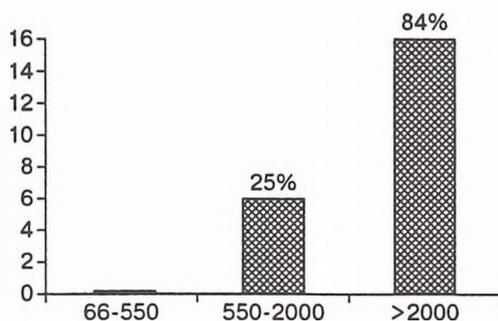


Рис. 2. Частота встречаемости ПРЛ-положительных опухолей у больных с различной концентрацией ПРЛ в крови.

По оси ординат — количество больных; по оси абсцисс — концентрация ПРЛ в крови (в мЕд/л).

половая функция не нарушена. При гормональном анализе выявлено, что уровень ПРЛ статистически достоверно был выше у больных с этими опухолями по сравнению с таковым у больных с истинными ГНА (гонадотрофными и гормон-негативными) ($p < 0,05$ по U-критерию Манна—Уитни).

Таким образом, ПРЛ-положительные аденомы гипофиза с умеренной гиперпролактинемией являются истинными пролактинсекретирующими аденомами гипофиза с низкой продукцией ПРЛ. Возможными причинами отсутствия клинических проявлений гормональной активности у ряда больных с этими опухолями являются малое количество секретируемых гормонов, утрата исходно активными клетками способности синтезировать гормоны в результате дегенерации, нарушения дифференцировки или вследствие секреции биологически неактивных форм ПРЛ.

Известно, что ряд ГНА чувствительны к дофаминергическим препаратам. В результате применения агонистов дофамина (парлодел, норпролак, достинекс) при опухолях такого типа в 20% случаев отмечают уменьшение размеров опухоли [5, 6]. Не исключено, что аденомы, чувствительные к дофаминергической терапии, являются пролактиномами с низкой гормональной продукцией.

При анализе клинической картины у больных с верифицированным после операции диагнозом ПРЛ-положительной и ПРЛ-негативной опухоли в сочетании с умеренной гиперпролактинемией мы не выявили клинических критериев, патогномоничных только для ГНА с гиперпролактинемией и пролактиномом с умеренной продукцией ПРЛ.

Для дифференциальной диагностики пролактинсекретирующих аденом гипофиза и возможных

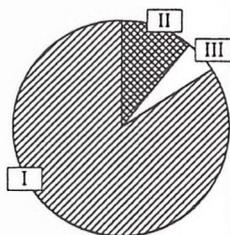


Рис. 3. Распределение макроаденом гипофиза, сопровождающихся гиперпролактинемией более 2000 мЕд/л.

I — ПРЛ-положительные (84%), II — ЛГ/ФСГ-положительные (11%), III — гормон-негативные (5%).

других причин гиперпролактинемии мы использовали фармакодинамическую пробу с рецепторным антагонистом дофамина (метоклопрамидом). Метоклопрамид, являясь антагонистом дофамина центрального действия, оказывает стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. По данным литературы, в норме максимальная секреция ПРЛ на фоне пробы превышает исходную в 10—15 раз, при пролактиномах реакция снижена или отсутствует [1]. В нашем исследовании у пациентов с ПРЛ-положительными и ПРЛ-негативными аденомами в сочетании с умеренной гиперпролактинемией реакция ПРЛ также была снижена или отсутствовала. Таким образом, проведение фармакодинамической пробы с метоклопрамидом для дифференциальной диагностики этих опухолей оказалось неинформативным.

По данным иммуногистохимического исследования, аденомы, расцененные в дооперационном периоде по клиническим и гормональным (уровень ПРЛ в крови) критериям как пролактиномы, в 16 (84%) случаях оказались истинными пролактинсекретирующими опухолями (рис. 3). В остальных 3 наблюдениях обнаружены ПРЛ-негативные аденомы гипофиза (псевдопролактиномы). Уровень ПРЛ в крови у пациентов с такими опухолями составил 2315, 2544, 2569 мЕд/л; все эти пациенты имели симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма (у 2 женщин наблюдался синдром лактореи — аменореи, у 1 мужчины — снижение либидо, потенции). Максимальная концентрация ПРЛ или ПРЛ-негативных аденомах составила 2569 мЕд/л. Гиперпролактинемия при ПРЛ-негативных аденомах гипофиза, возможно, обусловлена снижением ингибирующего дофаминергического влияния вследствие компрессии портальных сосудов.

В данной работе нами была выявлена вероятная частота встречаемости пролактинсекретирующих опухолей среди макроаденом гипофиза, протекающих с умеренной гиперпролактинемией, и также ГНА среди опухолей, расцениваемых в дооперационном периоде как пролактиномы. Однако вопрос дифференциальной диагностики этих опухолей без хирургического лечения и исследования операционного материала остается нерешенным. Нам также не удалось выявить критерии дооперационной диагностики этих опухолей. Различные фармакодинамические пробы, используемые для решения этого вопроса в клинике, имеют ограниченное практическое значение и в большинстве случаев не дают достоверных результатов. Перспективным является выявление маркеров, позволяющих дифференцировать эти опухоли в дооперационном периоде с последующим выбором наиболее оптимального метода лечения.

Выводы

1. На основании полученных данных не выявлены клинические и гормональные критерии, патогномоничные только для ГНА в сочетании с вторичной гиперпролактинемией и пролактиномом с умеренной продукцией ПРЛ. Проведение фармакодинамической пробы с метоклопрамидом для дифференциальной диагностики этих опухолей также неинформативно.

2. Для достоверного различия ГНА с вторичной гиперпролактинемией и пролактином необходимо проведение иммуногистохимического исследования опухолевой ткани. При этом в 25% случаев, расценивавшихся как ГНА с вторичной гиперпролактинемией, выявлены пролактиномы. В связи с этим при нерадикальном удалении таких аденом целесообразно назначение агонистов дофамина.

3. Среди макроаденом гипофиза, расценивавшихся как пролактиномы по клиническим и гормональным параметрам (гиперпролактинемия более 2000 мЕд/л), в 16% случаев обнаружены ПРЛ-негативные аденомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 210—222.
2. Chaidarun S., Klibanski A. // Semin. in Reproduct. Med. — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 339—348.
3. Ferrari C., Abs R., Bevan J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46. — P. 409—413.
4. Harms E., Siggelkow H., Buchfelder M. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2003. — Bd 128, N 13. — P. 667—670.
5. Liuzzi A., Tassi V., Pirro M. T. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, N 8. — Suppl. 1. — P. 80—82.
6. Lohmann T., Trantakis C., Biesold M. // Pituitary. — 2001. — Vol. 4, N 3. — P. 173—178.
7. Losa M., Mortini P., Giovanelli M. // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28, N 4. — P. 367—370.
8. Quevedo I. // Rev. Med. Chile. — 2001. — Vol. 129, N 3. — P. 295—298.

Поступила 23.06.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.71-007.152-02:616.433-008.61]-036.1-07

В. С. Пронин¹, С. Э. Агаджанян¹, Е. П. Гитель¹, Н. Н. Молитвослова², Е. И. Марова², Т. М. Алексеева³, М. Б. Анциферов³

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АКРОМЕГАЛИИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ ПРИ НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ММА им. И. М. Сеченова; ²ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ³Московский эндокринологический диспансер

Степень секреторной активности и продолжительность активной фазы представляют важными факторами, принимающими активное участие в патогенезе органических и системных осложнений акромегалии, непосредственно влияющих на выживаемость больных. С целью выявления возрастных особенностей течения заболевания обследовано 140 больных активной акромегалией. В зависимости от возраста к моменту обследования все пациенты были разделены на 3 группы: 20—39 лет (14 больных), 40—59 лет (72 пациента) и 60 лет и более (54 пациента).

При сопоставительном анализе межгрупповых параметров отмечено: средний возраст пациентов при дебюте заболевания составлял соответственно 27,5 ± 1,9, 37,5 ± 1,0 и 51,2 ± 1,2 года (p = 0), продолжительность латентного периода составила 3,8 ± 0,7, 6,2 ± 0,6 и 9,3 ± 0,8 года (p ≤ 0,002). Уровень гормона роста в крови как показатель секреторной активности составлял соответственно 58,6 ± 15,3, 41,2 ± 5,9 и 20,5 ± 3,5 нг/мл (p₁₋₃ = 0,007). У пациентов с дебютом заболевания старше 50 лет основным фактором патогенеза, негативно влияющим на их выживаемость, является продолжительность активной фазы, способствующая развитию кардиоваскулярных, респираторных, обменных нарушений и злокачественных неоплазий, выраженность которых существенно ограничивает возможность хирургического вмешательства. Более показанным является использование аналогов соматостатина в относительно меньших дозах. Назначение агонистов дофамина (без учета чувствительности) и лучевой терапии (в старшей возрастной группе) представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: клиническое течение акромегалии, возрастные различия, тактика лечения

The hormonal activity and the duration of an active phase of the disease are important factors that are involved in the pathogenesis of organ and system complications decreasing lifespan in patients with acromegaly. A hundred and forty patients with active acromegaly were examined to determine the age-related features of the course of the disease. According to the age by the moment of the examination, all the patients were divided into 3 groups: 1) 14 patients aged 20-39 years; 2) 72 patients aged 40-59 years; and 3) 54 patients aged 60 years or more. The mean age at the onset of disease was 27.5±1.9, 37.5±1.0, and 51.2±1.2 years in Groups 1, 2, and 3, respectively (p = 0.000); the duration of a latent period being 3.8±0.7, 6.2±0.6, and 9.3±0.8 years (p ≤ 0.002). The mean level of growth hormone as an indicator of secretory activity was 58.6±15.3, 41.2±5.9, and 20.5±3.5 ng/ml, respectively (p₁₋₃ = 0.007). In patients aged over 50 years at the onset of disease, the major factor of pathogenesis that negatively affected their survival is the duration of an active phase that favored the development of cardiovascular, respiratory, and metabolic diseases and malignant neoplasms, the severity of which substantially limits the capacity of a surgical intervention. The administration of somatostatin analogues in relative smaller doses is a more preferable treatment option. It is inadvisable to use dopamine agonists (without sensitivity being kept in mind) and radiotherapy (in an old age group).

Key words: clinical course of acromegaly, age-related differences, treatment policy

Акромегалия (как и ее клинический вариант — гигантизм) относится к категории эндокринных заболеваний, характеризующихся патологически высоким уровнем клеточной пролиферативной активности, приводящей не только к прогрессирующему развитию у больных множественных морфофункциональных и обменных изменений, но и к ускоренному ис-

черпанию резервных возможностей организма. Результатом продолжительной избыточной продукции гормона роста (ГР) является возникновение у больных распространенных системных нарушений с развитием полиорганной недостаточности, вызывающей существенное падение качества жизни пациентов, раннюю инвалидизацию и преждевременную смерть.

Согласно современным эпидемиологическим данным, смертность при активной акромегалии в 4—10 раз превышает таковую в общей популяции. Прежде всего это объясняется тем, что у больных акромегалией выше заболеваемость сердечно-сосудистыми, респираторными, обменными и злокачественными заболеваниями, существенно ограничивающими продолжительность их жизни [5, 13, 20]. Доказано, что ведущими факторами в патогенезе системных и органных осложнений, снижающих выживаемость больных акромегалией, являются, во-первых, степень гормональной активности опухоли гипофиза, характер и особенности ее распространения, а во-вторых — собственно продолжительность активной фазы заболевания [14].

Первая группа факторов оценивается по уровню содержания в крови ГР и инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I), динамике и направлению опухолевого роста, а также выраженности гормональных, неврологических, зрительных и иных нарушений, связанных с неконтролируемым ростом опухоли. В то же время распространенность и выраженность системных и обменных нарушений, встречающихся при акромегалии, напрямую зависят от степени и продолжительности секреторной гиперактивности.

Поскольку известно, что интенсивность гормональной продукции и скорость клеточной пролиферации имеют определенные возрастные особенности, авторы поставили цель выявить возможные возрастные различия в динамике клинической картины заболевания и оценить эффективность используемых современных методов лечения акромегалии с учетом возраста дебюта заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 140 больных акромегалией в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст 55 ± 4 года), как прошедших лечение, так и с впервые поставленным диагнозом. Среди них было 109 женщин и 31 мужчина.

Подтверждением негативных медико-социальных последствий заболевания являлся тот факт, что 86 (61%) больных к моменту включения в исследование имели I—II группу инвалидности.

Из общего числа пациентов 125 больным ранее были проведены различные виды лечения: 57 пациентам — нейрохирургическое вмешательство

(трансфеноидальным или транскраниальным доступом). В связи с отсутствием клинико-биохимической ремиссии 27 больным из этой группы были назначены агонисты дофамина (АД), а 14 больным дополнительно проведена лучевая терапия (из них 10 пациентам с последующим назначением АД). В качестве первичной терапии 26 больным проведено лучевое лечение (гамма-терапия, протонное облучение). Гипофиз облучали за $6,2 \pm 0,9$ года (медиана 2—18 лет) до включения в исследование. У 20 (77%) больных этой группы лечение было дополнено назначением АД. Первичная медикаментозная терапия АД (бромокриптин, парлодел, абергин, каберголин) была назначена 42 больным (табл. 1).

Диагноз активной фазы акромегалии основывался на данных клинической картины заболевания, гормонального исследования (уровень ГР выше $2,5$ нг/мл, содержание ИРФ-I выше возрастной нормы (табл. 2) и отсутствие подавления ГР на фоне приема 75 г глюкозы ниже 1 нг/мл), выраженности обменных нарушений. У всех больных оценивали общую продолжительность заболевания, длительность активной фазы, наличие и степень выраженности органных и системных нарушений, непосредственно влияющих на выживаемость и качество жизни пациентов. Всем больным проводили МРТ головного мозга с контрастным усилением, ЭКГ, УЗИ щитовидной железы, сердца, органов брюшной полости и малого таза, маммографию, колоноскопию, осмотр глазного дна и оценку поля зрения.

Определение уровней ГР и ИРФ-I в сыворотке крови проводили в отделении гормональных исследований ММА им. И. М. Сеченова с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе "Immulate 2000" (DPC, США).

Результаты исследования обработаны с помощью программ "Statistica" и "Excel". Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Если распределение не являлось нормальным, данные представляли в виде Me (min, max), где Me — медиана, min—max (минимальное и максимальное отклонение). Качественные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и процента от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента для независимых выработок и по χ^2 -критерию. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Схемы и эффективность проведенного лечения

Группа	Виды лечения и их комбинация							Ремиссия, %
	X	X + Л	X + АД	X + Л + АД	Л	Л + АД	АД	
1-я	6 (5)	1 (1)	4 (2)	1 (0)			1 (0)	61,5
2-я	8 (4)	2 (1)	19 (5)	9 (3)		6 (0)	19 (2)	23,8
3-я	2 (2)	1 (1)	4 (1)		6 (2)	14 (7)	22 (3)	33
Всего...	16 (11)	4 (3)	27 (8)	10 (3)	6 (2)	20 (7)	42 (5)	31,2

Примечание. X — хирургическое лечение, Л — лучевое лечение. В скобках — число больных с клинико-биохимической ремиссией.

Таблица 2

Референсные значения для ИРФ-1 в зависимости от возраста пациента

Возраст, годы	Возрастная норма ИРФ-1, нг/мл
21—25	116—358
26—30	117—329
31—35	115—307
36—40	109—284
41—45	101—267
46—50	94—252
51—55	87—238
56—60	81—225
61—65	75—212
66—70	69—200
71—75	64—188
76—80	59—177
81—85	55—166

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов во время предполагаемого дебюта заболевания составлял $41,8 \pm 1,1$ года. Средний возраст больных при постановке диагноза — $49,0 \pm 1,2$ года. Таким образом, усредненная продолжительность периода от дебюта заболевания до его диагностики составляла 7,2 года. Что касается продолжительности активной фазы акромегалии (периода от начала заболевания до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии), то она была более длительной, составляя в среднем около 10 лет (1;31 год). У 73 (52%) больных при постановке диагноза выявляли микроаденому гипофиза, у 67 (48%) — макроаденому гипофиза.

Все пациенты в зависимости от возраста к моменту обследования были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошло 14 больных (5 мужчин и 9 женщин) в возрасте 20—39 лет, во 2-ю — 72 пациента (20 мужчин и 52 женщины) в возрасте 40—59 лет и в 3-ю — 54 пациента (5 мужчин и 49 женщин) в возрасте 60 лет и старше. Пациентов с поздним началом заболевания оказалось сравнительно много, что, по-видимому, объясняется нарастанием с возрастом числа точечных мутаций в соматотрофах.

Характеристика групп исследованных больных

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Достоверность различия
Возраст дебюта заболевания, годы	$27,5 \pm 1,9$	$37,0 \pm 1,0$	$51,2 \pm 1,2$	$p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$
Возраст при постановке диагноза, годы	$31,3 \pm 2,0$	$43,7 \pm 0,9$	$60,5 \pm 1,1$	$p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$
Продолжительность латентного периода, годы	$3,8 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,6$	$9,3 \pm 0,8$	$p_{1-2} = 0,090$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-3} = 0,001$
Уровень ГР до лечения, нг/мл	$58,6 \pm 15,3^a$	$41,2 \pm 5,9^a$	$20,5 \pm 3,5^a$	$p_{1-3} = 0,007$
Уровни ГР и ИРФ-1 после неадекватного лечения, нг/мл	$11,9 \pm 5,0^b$	$21,7 \pm 3,4^b$	$9,3 \pm 1,1^b$	1-я — $p_{06} < 0,001$ 2-я — $p_{06} = 0,004$ 3-я — $p_{06} < 0,001$
	$488,8 \pm 57,7$	$592,6 \pm 44,8$	$461,1 \pm 60,5$	
Уровни ГР и ИРФ-1 у больных с ремиссией, нг/мл	$1,2 \pm 0,26^a$	$1,26 \pm 0,2^a$	$1,4 \pm 0,2^a$	1-я — $p_{00} = 0,000$; $p_{00} = 0,018$ 2-я — $p_{00} = 0,000$; $p_{00} = 0,004$ 3-я — $p_{00} = 0,000$; $p_{00} = 0,000$
	$161,4 \pm 27,5$	$144,2 \pm 22,1$	$112,4 \pm 20,7$	

Примечание. ^{a, б, в} — уровни ГР до лечения, после неадекватного лечения и при ремиссии.

Обращает на себя внимание, что с возрастом отмечается прогрессирующее уменьшение доли мужчин с акромегалией: в 1-й группе было 38,5% мужчин, во 2-й — 28%, в 3-й — всего 9,3% ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,02$). Это обстоятельство, по-видимому, обусловлено совокупностью следующих факторов: а) более агрессивное течение акромегалии у мужчин, б) меньшая по сравнению с женщинами продолжительность жизни мужского населения в РФ, в) низкая комплаентность мужчин. Показательно, что в ряде эпидемиологических исследований подтверждено негативное влияние мужского пола на показатель выживаемости [4, 10].

Для оценки характера и особенностей развития патологического процесса нас прежде всего интересовали следующие показатели: возраст дебюта заболевания, возраст пациентов при постановке диагноза и продолжительность активной фазы заболевания.

Примерный возраст пациентов при дебюте заболевания в 1-й группе составил $27,5 \pm 1,9$ года, во 2-й — $37,5 \pm 1,0$ года, в 3-й — $51,2 \pm 1,2$ года ($p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$).

Средний возраст пациентов при постановке диагноза в 1-й группе составил $31,3 \pm 2,0$ года, во 2-й — $43,7 \pm 0,9$ года, в 3-й — $60,5 \pm 1,1$ года ($p_{1-2, 2-3, 1-3} = 0,000$). Латентный период у больных в 1-й группе продолжался $3,8 \pm 0,7$ года, 2-й — $6,2 \pm 0,6$ года и 3-й — $9,3 \pm 0,8$ года ($p_{1-2} = 0,090$, $p_{2-3} = 0,002$, $p_{1-3} = 0,001$).

Сведения о группах приведены в табл. 3.

У 50% больных 1-й группы, несмотря на сравнительно короткий донозологический этап ($3,8 \pm 0,7$ года), при постановке диагноза определялась макроаденома гипофиза с экстрааселлярным распространением, сопровождающимся развитием зрительных и неврологических нарушений. При оценке влияния продолжительности активной фазы на размер опухоли гипофиза установлено, что у больных с выявленной микроаденомой гипофиза латентный период до постановки диагноза был меньше, чем у больных с макроаденомой — $2,9 \pm 0,6$ и $4,9 \pm 1,1$ года соответственно. При этом

Таблица 3

отмечалась положительная корреляция между размером опухоли и степенью ее гормональной активности. Так, уровень ГР у больных с макроаденомой составлял $95,6 \pm 25,6$ нг/мл, у пациентов с микроаденомой — $21,5 \pm 6,3$ нг/мл ($p < 0,05$). Данный факт указывает на то, что в 1-й группе увеличение продолжительности активной фазы акромегалии сопровождается достоверным нарастанием объема и секреторной активности опухоли гипофиза.

Во 2-й группе латентный период составил $6,2 \pm 0,6$ года, т. е. примерно в 1,5 раза превышал таковой в 1-й группе. При МРТ у 57% пациентов выявлена макроаденома, у 43% — микроаденома гипофиза. Так же как и в 1-й группе, размеры аденомы положительно коррелировали с продолжительностью латентного периода. У больных 2-й группы с микроаденомой гипофиза этот период составил $5,1 \pm 0,82$ года, тогда как у больных с макроаденомой гипофиза он был более продолжительным — $7,0 \pm 0,9$ года. Уровень ГР у больных с макроаденомой составлял $43,3 \pm 7,7$ нг/мл, тогда как у больных с микроаденомой гипофиза он был несколько ниже — $38,2 \pm 9,5$ нг/мл.

Обращает на себя внимание, что у больных 3-й группы (самых старших по возрасту) донозологический период составил $9,3 \pm 0,8$ года независимо от размера опухоли гипофиза ($p_{1-2-3} = 0,002$). При этом, несмотря на увеличение латентного периода, по сравнению со 2-й группой доля больных с выявленной макроаденомой гипофиза в 3-й группе была достоверно меньше, составляя соответственно 57 и 35% ($p = 0,002$).

Если судить о гормональной активности соматотропином в различных возрастных группах, то прослеживается поступательное ее снижение по мере увеличения возраста. Так, в 1-й группе усредненный уровень ГР составил $58,6 \pm 15,3$ нг/мл, во 2-й — $41,2 \pm 5,9$ нг/мл, в 3-й — $20,5 \pm 3,5$ нг/мл ($p_{1-3} = 0,007$). Подтверждением сказанного является статистически достоверное ($p = 0,002$) снижение в старшей возрастной группе доли больных с макроаденомами гипофиза (с 57% во 2-й группе до 35% в 3-й) и превалирование пациентов с микроаденомами гипофиза (65% в 3-й группе против 43% во 2-й).

Что касается возрастной динамики опухолевой гормональной активности, то в 1-й группе уровень ГР у больных с макроаденомой гипофиза составлял $95,6 \pm 25,6$ нг/мл, во 2-й — $43,3 \pm 7,7$ нг/мл, тогда как в 3-й — $20,2 \pm 4,7$ нг/мл (соответственно $p_{1-2} = 0,018$, $p_{2-3} = 0,055$, $p_{1-3} = 0,000$). Причем в 3-й группе отсутствовали различия по уровню ГР между больными с макро- и микроаденомами гипофиза ($20,2 \pm 4,7$ и $20,6 \pm 4,9$ нг/мл соответственно).

Показательно, что по мере увеличения возраста увеличивается промежуток времени, необходимый для развития макроаденомы гипофиза. В 1-й группе этот период составил $4,9 \pm 1,1$ года, во 2-й — $7,0 \pm 0,9$ года, в 3-й — $9,3 \pm 0,8$ года ($p_{1-3} = 0,006$), что также, на наш взгляд, свидетельствует о снижении с возрастом секреторной и пролиферативной активности соматотропином. На биологическом уровне это подтверждается прогрессирующим (по мере увеличения возраста) уменьшением про-

дукции ГР, что проявляется соответствующим снижением содержания ГР и ИРФ-I в крови.

При оценке эффективности ранее проведенного лечения акромегалии мы исходили из критериев, согласованных международным консенсусом [12], согласно которым на достижение клинко-биохимической ремиссии указывают: снижение базального уровня ГР ниже 2,5 нг/мл, подавление содержания ГР ниже 1,0 нг/мл на фоне приема 75 г глюкозы, нормализация уровня ИРФ-I в соответствии с возрастной нормой, нормализация гемодинамических и обменных нарушений, предупреждение развития неврологических, кардиоваскулярных, респираторных и обменных осложнений.

Данные, свидетельствующие о характере и эффективности проведенного лечения, приведены в табл. 1 и 3.

Эффективность хирургического лечения в данной группе составила 68,7%, хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией — 75%, хирургического лечения в сочетании с АД — 29,6%, хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и назначением АД — 30%. Эффективность лучевой терапии в качестве первоначального метода лечения составила всего 33%, а в сочетании с назначением АД — 35%. Наименьший процент ремиссии наблюдался при назначении АД — 11,9%.

Таким образом, наибольший процент ремиссии, согласно международным критериям, отмечен у больных при использовании хирургического метода лечения.

Ниже приведены результаты лечения в различных клинических группах. Из 14 больных 1-й группы 13 пациентам было проведено следующее лечение: 6 — только хирургическое вмешательство, 1 — в сочетании с лучевой терапией, 4 — в сочетании с назначением АД, 1 — в сочетании с лучевой терапией и АД. Таким образом, оперативное вмешательство выполнено 12 из 13 пациентов. Один больной получал лишь АД в качестве монотерапии (см. табл. 1).

Исходный уровень ГР у больных 1-й группы в среднем составлял $58,6 \pm 15,3$ нг/мл. На фоне проведенного лечения у всех больных отмечалось достоверное снижение уровня ГР, однако полная ремиссия выявлена только у 8 (61,5%) из 13 больных, у которых уровень ГР в сыворотке составил $1,2 \pm 0,26$ нг/мл, ИРФ-I — $161,4 \pm 27,5$ нг/мл. У больных с сохраненной активностью заболевания содержание ГР составило $11,9 \pm 5,0$ нг/мл, ИРФ-I — $488,8 \pm 57,7$ нг/мл ($p < 0,001$) (см. табл. 3).

Сравнительно высокий процент больных с нерадикальной аденомэктомией, по-видимому, объясняется, во-первых, большим объемом опухоли гипофиза с инвазивным ростом ко времени диагностики заболевания, во-вторых — более молодым возрастом пациентов, у которых более активна клеточная пролиферация.

Во 2-й группе лечение было проведено 63 из 72 больных: хирургическое лечение в качестве монотерапии — 8, в сочетании с лучевой терапией — 2, с использованием АД — 19, в сочетании с лучевой терапией и АД — 9 пациентам. Лучевая терапия, дополненная приемом АД, была назначена 6 пациентам, первичное лечение АД — 19 больным.

По итогам проведенного лечения, полная ремиссия во 2-й группе отмечена у 15 (23%) больных из 63. Уровень ГР у пациентов с ремиссией составил $1,26 \pm 0,2$ нг/мл, ИРФ-I — $144,2 \pm 22,1$ нг/мл. У больных с сохраняющейся активностью заболевания содержание ГР составило $21,7 \pm 3,4$ нг/мл, ИРФ-I — $592,6 \pm 44,8$ нг/мл. Различия между подгруппами статистически достоверно, $p < 0,001$ (см. табл. 3). Обращает на себя внимание, что во 2-й группе по сравнению с 1-й выявлена значительная доля пациентов с нерадикальной аденомэктомией (89,4% против 58,3%; $p = 0,044$), которым дополнительно требовалось лучевое или медикаментозное лечение. Напомним, что во 2-й группе наблюдался наибольший процент макроаденом с инвазивным ростом, что, возможно, объясняется более продолжительным активным периодом акромегалии. Отмечена низкая эффективность использования лучевой терапии при сравнительно продолжительном ($6,2 \pm 0,9$ года) постлучевом периоде и АД в качестве монотерапии, так и комбинированного лечения.

Пациенты 3-й группы (60 лет и старше) представляли для нас интерес в силу того, что при акромегалии декларируется относительно низкая продолжительность жизни. В связи с этим были предприняты усилия по изучению характера развития заболевания в пожилом возрасте. Как уже отмечалось, примерный дебют заболевания у 54 больных 3-й группы приходился на возраст $51,2 \pm 1,2$ года с продолжительностью латентного периода в среднем $9,3 \pm 0,8$ года.

Как следует из анамнестических данных, лечение данной группы пациентов характеризовалось низкой хирургической активностью — 7 (13%) больных, преимущественным назначением лучевой терапии — 20 (37%) больных и АД — 36 (66,7%) больных. Согласно результатам исследования, эффективность хирургического лечения составила 28,6%, радиотерапии — 10%, АД в качестве монотерапии — 13%. Эти неутешительные результаты указывают на необходимость пересмотра лечебной тактики у больных старшего возраста.

В целом по 3-й группе, несмотря на достоверное снижение уровня ГР с $20,5 \pm 3,5$ до $9,3 \pm 1,1$ нг/мл, полная биохимическая ремиссия заболевания (содержание ГР $1,4 \pm 0,2$ нг/мл; $p = 0,000$) наблюдалась лишь в 33% случаев (у 16 из 49 больных). Уровень ИРФ-I у больных с сохраняющейся активной акромегалией составил $461,1 \pm 60,5$ нг/мл, у больных в стадии ремиссии — $112,4 \pm 20,7$ нг/мл ($p = 0,000$) (см. табл. 3).

При оценке общих результатов ранее проведенного лечения обращает на себя внимание, что у 86 (68,8%) из 125 больных сохранялась активная стадия заболевания. Несмотря на некоторое снижение, уровни ГР и ИРФ-I находились выше возрастной нормы, что, как известно, является основным фактором, способствующим дальнейшему прогрессированию органических и системных осложнений и снижению выживаемости больных.

Среди факторов риска, существенно влияющих на выживаемость больных при акромегалии, выделяют предикторы преждевременной смерти и предикторы, усугубляющие течение заболевания.

К первым относятся артериальная гипертензия (АГ), декомпенсированный сахарный диабет, сохраняющийся после неадекватного лечения, высокий уровень ГР, длительность латентного периода и возраст пациентов. Усугубляют течение заболевания большие размеры опухоли гипофиза, ее супраселлярное распространение, высокий до- и послеоперационный уровень ГР и продолжительность периода от начала заболевания до его диагностики [13]. Таким образом, пожилой возраст пациентов, большая продолжительность скрытого периода акромегалии негативно влияют как на продолжительность предстоящей жизни больных, так и на ее качество.

Из характерных осложнений акромегалии следует выделять как локальные, обусловленные агрессивным ростом опухоли, так и системные, характеризующиеся полиорганный патологией. Локальные осложнения, прежде всего, проявляются воздействием быстро и инвазивно растущей опухоли гипофиза на окружающие структуры, что приводит к развитию тропной недостаточности, зрительных и неврологических нарушений. Степень выраженности данных осложнений непосредственно зависит от активности и направленности опухолевого роста.

К системным осложнениям акромегалии относятся кардиоваскулярные, респираторные, суставные, обменные нарушения, а также неопластические процессы. По данным различных авторов, среди наиболее часто встречающихся причин смерти больных акромегалией в 30—62% случаев выделяют кардиоваскулярные, в 14—25% — респираторные нарушения, в 11—50% случаев — онкологические процессы [7, 19].

У 78% обследованных нами пациентов выявлена различной степени выраженности кардиопатия, проявляющаяся концентрической гипертрофией левого и правого желудочков, развитием клапанной недостаточности, признаками ишемии миокарда с нарушением ритма и проводимости. В основе развития кардиомиопатии лежит продолжительная гиперсекреция ГР и ИРФ-I, приводящая к увеличению размеров и числа кардиомиоцитов с последующим их интерстициальным фиброзом в результате усиленного апоптоза [11].

При межгрупповом сравнении было отмечено, что индекс массы левого желудочка значительно повышается у пациентов более старших возрастных групп с большей продолжительностью заболевания. У 60% больных обнаружен атеросклеротический кардиосклероз с дилатацией сердечных камер и развитием относительной клапанной недостаточности. Поскольку выраженность поражения клапанного аппарата сердца положительно коррелирует с продолжительностью активной стадии заболевания [8], то неудивительно, что эти изменения наиболее часто наблюдаются у больных 3-й группы.

У 65% больных 3-й группы выявлена АГ, которая, как известно, существенно влияет на развитие гипертрофии левого желудочка. При этом нередко отмечалось повышение диастолического давления, которое считается предиктором кардиальной гипертрофии [19].

Доказано, что факт длительного повышения уровней соматотропного гормона и ИРФ-I является самостоятельным фактором, влияющим на развитие кардиальной гипертрофии, дополнительно к АГ и сахарному диабету. Согласно результатам фрамингемского кардиологического исследования, гипертрофия левого желудочка является предиктором высокого риска развития серьезных кардиальных нарушений, включая внезапную смерть. Соотношение между реальной и ожидаемой смертностью у леченых больных в 1,2—1,3 раза превышает таковую в среднем в популяции. Предикторами снижения выживаемости являются продолжительность активной фазы акромегалии, уровень ГР (особенно после ОГТТ) и содержание ИРФ-I. Тяжесть ситуации усугубляют пожилой возраст, высокое диастолическое и пульсовое давление, курение, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия [6, 9].

У 50,7% больных выявлены различной степени выраженности респираторные нарушения, проявляющиеся хронической гиповентиляцией и развитием обструктивного апноэ во сне. Возникающая в результате этих процессов хроническая гипоксия является дополнительным фактором, способствующим поддержанию АГ и прогрессированию кардиопатии. У 64,5% пациентов обнаружен диффузный или узловой зоб. Акромегалоидная артропатия, проявляющаяся деформациями суставов, снижением их подвижности и артралгиями, отмечена у 93% больных. У 30% обследованных имеет место нарушение толерантности к глюкозе или манифестный сахарный диабет. Нарушения липидного обмена с высоким коэффициентом атерогенности сыворотки зафиксированы у 43% больных с активной акромегалией, более выражены они при сопутствующем нарушении углеводного обмена.

У женщин миома матки, фиброзно-кистозная мастопатия, рак молочных желез зарегистрированы в 40; 31 и 4,6% случаев соответственно. В 11,4% случаев выявлены полипы толстого кишечника. Отмечена прямая корреляция между числом и степенью выраженности представленных осложнений, продолжительностью активной фазы акромегалии и содержанием ГР и ИРФ-I в крови. Выраженность системных осложнений подчас бывает настолько велика, что даже достижение биохимической ремиссии не гарантирует ожидаемого повышения выживаемости [6, 16].

Исходя из того, что ведущими факторами в патогенезе системных осложнений при акромегалии являются продолжительность гиперсоматотропинемии и выраженность секреторной активности, можно сделать вывод, что вклад каждого из этих патологических факторов меняется в зависимости от возраста больного.

При дебюте заболевания у пациентов моложе 30 лет ведущим в патогенезе является повышенная гормональная активность, способствующая прогрессивному увеличению клеточной массы тканей с развитием выраженных скелетных деформаций, органических и метаболических изменений. Для данного сценария развития событий характерным является быстрое увеличение объема опухоли гипофиза с экспансивным и инвазивным ростом, с вы-

ходом за пределы турецкого седла и развитием зрительных и неврологических нарушений. С одной стороны, стремительное развертывание клинической картины акромегалии с характерным изменением внешнего облика способствует более быстрой диагностике заболевания, с другой — агрессивный характер развития опухолевого процесса существенно снижает процент достижения клинико-биохимической ремиссии при проведении хирургического или лучевого лечения.

Как показали наши данные, в 1-й и 2-й группах выявлено более значительное повышение ГР и ИРФ-I по сравнению с 3-й группой, что положительно коррелировало с более высоким удельным весом макроаденом гипофиза и развитием неврологических осложнений у более молодых пациентов.

Таким образом, развитие болезни в возрасте от 30 до 50 лет представляется наиболее драматичным, поскольку тогда наиболее полно раскрываются негативные потенциалы повышенной гормональной активности и продолжительной гиперсоматотропинемии; поэтому течение заболевания осложняется как неврологическими нарушениями, вызванными экстраселлярным распространением опухолевого процесса, так и активным развитием органических и обменных нарушений. В нашем регионе это наиболее многочисленная группа больных с наибольшим удельным весом макроаденом (57%). Полагаем, что данная категория больных будет нуждаться в срочном комплексном хирургическом, медикаментозном и (при необходимости) радиологическом лечении.

При дебюте заболевания в более позднем возрасте (старше 50 лет) доминирующим фактором в сценарии развития патологических событий становится продолжительность активной фазы акромегалии, которая и вносит свой негативный вклад в развитие системных и органических осложнений, проявляющихся гипертензионными, сердечно-сосудистыми, гиповентиляционными, суставными, обменными, неопластическими и т. д. нарушениями. В данном случае можно сослаться на работу I. M. Nabarro [15], свидетельствующего, что у пациентов старше 50 лет латентный период от начала заболевания до его диагностики, как правило, в 2 раза продолжительнее по сравнению с 30-летними больными и составляет соответственно 12,3 и 6,0 года. Понятно, что чем выше продолжительность скрытого периода заболевания, тем больше осложнений выявляется при его диагностике. Как следует из приведенных нами данных, несмотря на сравнительно небольшое увеличение уровня ГР в старшей возрастной группе, содержание ИРФ-I существенно превышало физиологическую возрастную норму, что собственно и являлось основной причиной поступательного развития морфофункциональных нарушений.

Представленные данные согласуются с выводами клинико-эпидемиологического исследования, проведенного Е. А. Найденовым, в котором упоминаются возрастные особенности клинического течения акромегалии в зависимости от того, когда (моложе или старше 45 лет) наступил дебют заболевания. Отмечается, что в отличие от скорого раз-

вития патологического процесса у молодых лиц с повышенной гормональной активностью и преваляцией макроаденом, течение акромегалии с началом в пожилом возрасте характеризуется медленным развитием, отсутствием выраженности клинических признаков активности процесса и небольшим увеличением размеров турецкого седла [3].

Известно, что при активной акромегалии риск кардиоваскулярных нарушений существенно повышается при АГ, сахарном диабете, дислипидемии, ожирении, инсулинорезистентности [17]. Доказано, что нормализация содержания ИРФ-I способствует уменьшению гипертрофии желудочков сердца, снижению величины диастолического давления и уменьшению риска развития фатальных кардиальных нарушений [6, 18]. В связи с этим наиболее актуальной клинической проблемой на сегодняшний день является отработка лечебных алгоритмов, обеспечивающих достижение стойкой нормализации имеющихся гормональных нарушений, как неперемного условия профилактики прогрессирования системных и органических осложнений.

Применительно к пациентам с поздним дебютом заболевания следует отметить, что преваляцией доли макроаденом гипофиза с отсутствием экстраселлярного распространения, сравнительно небольшие уровни ГР и ИРФ-I создают более благоприятные условия для радикального хирургического лечения.

Однако наличие в этом возрасте сочетанных осложнений, в первую очередь признаков сердечной и дыхательной недостаточности, нередко становится противопоказанием для проведения оперативного вмешательства даже при наиболее щадящем трансфеноидальном доступе. Эффективность использования лучевого лечения в этой возрастной группе также представляется сомнительной ввиду достаточно продолжительного периода ожидания полной ремиссии, достижение которого при сравнительно низкой выживаемости данной категории больных, становится нереальным.

Что касается применения АД в качестве как монотерапии, так и комбинированного лечения, то, как показали наши данные, целесообразность их использования представляется сомнительной, за исключением тех редких случаев, когда есть убедительные основания предполагать наличие у больных смешанных аденом (соматопролактином). Подтверждением этого факта являются сочетанное с ГР повышение уровня пролактина и парадоксальная реакция на внутривенное введение тиролиберина (достоверный секреторный выброс ГР) и прием парлодела (с нормализацией уровня ГР в сыворотке крови) [1].

Для данной категории больных наиболее показанным представляется широкое использование синтетических аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид). Пролонгированные препараты этой группы хорошо зарекомендовали себя как эффективное средство, обеспечивающее не только стойкую клинко-биохимическую ремиссию, но и обратное развитие опухолевого процесса. В частно-

сти, использование нами для лечения больных с сохраняющейся активностью акромегалии препарата "Сандостатин Лар" в большинстве случаев приводило к стойкой нормализации содержания ГР и ИРФ-I, что сопровождалось значительным улучшением клинической симптоматики [2]. Хотелось бы отметить, что эффективная доза препарата непосредственно зависит от секреторной активности и потому должна быть тем выше, чем меньше возраст пациента. Если для больных моложе 45 лет средняя терапевтическая доза препарата должна составлять 20—30 мг и более, то для более пожилых пациентов доза 10 мг может являться достаточной для поддержания биохимической ремиссии.

Полагаем, что возраст пациента при начале заболевания может служить дополнительным прогностическим фактором, влияющим на последующую лечебную стратегию, поскольку косвенно свидетельствует об интенсивности гормональной активности и возможном характере развития патологического процесса.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что, независимо от особенностей клинического течения заболевания, ведущим принципом лечения акромегалии является своевременная и стойкая ликвидация активности патологического процесса. Только длительная биохимическая ремиссия является основой для профилактики специфических системных и органических нарушений и внезапной смерти, способствуя тому, чтобы продолжительность предстоящей жизни больных не отличалась от таковой в общей популяции [6].

Выводы

1. Отмечается низкая эффективность используемых методов лечения акромегалии, в результате чего большая часть пациентов (68,8%) длительно пребывает в активной стадии акромегалии, что негативно влияет на их выживаемость. В связи с этим требуется радикальный пересмотр лечебной концепции.

2. Наиболее эффективным методом лечения акромегалии является селективная аденомэктомия, проведенная на раннем этапе развития заболевания.

3. Представляется нецелесообразным широкое использование в лечении агонистов дофамина без предварительного проведения теста на чувствительность к препарату.

4. Более активное клиническое применение синтетических аналогов соматостатина позволяет достичь биохимической ремиссии у подавляющего числа больных с акромегалией.

5. Возрастные особенности развития заболевания следует учитывать при разработке диагностической и лечебной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний / Мельниченко Г. А., Пронин В. С., Романцова Т. И. и др. — М., 2005.
2. Марова Е. И., Молитвослова Н. Н., Пронин В. С. и др. // Врач. — 2004. — № 12. — С. 53—56.

3. *Найденев Е. А.* Клинико-эпидемиологично проучване на акромегалията в НР България // Автореф. канд. дис. — София, 1978. — С. 50.
4. *Alexander L., Appleton D., Hall R.* // Clin. Endocrinol. — 1980. — Vol. 12. — P. 71–79.
5. *Bengtsson B.* et al. // Acta Med. Scand. — 1988. — Vol. 223. — P. 327–335.
6. *Biermasz N. R., Dekker F. W., Pereira A. M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2789–2796.
7. *Brunner J. E.* et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 32. — P. 65–71.
8. *Clayton R. N.* // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 3. — P. 272–277.
9. *Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G.* // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 1. — P. 102–152.
10. *Etxabe J., Gaztambide S., Latorre P., Vaazquez J. A.* // J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16. — P. 181–187.
11. *Frustaci A., Chimenti C., Setoguchi M.* et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 99, N 11. — P. 1426–1434.
12. *Giustina A., Barcan A., Casanueva F. F.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 526–529.
13. *Holdaway I. M., Rajasoorya R.* // Pituitary. — 1999. — Vol. 2, N 1. — P. 29–41.
14. *Holdaway I. M., Rajasoorya R., Gamble G. D.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 667–674.
15. *Nabarro J. D.* // Clin. Endocrinol. — 1987. — Vol. 26, N 4. — P. 481–512.
16. *Orme S. M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2730–2734.
17. *Puder J. J., Nilavar S., Post K. D., Freda P. U.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 4. — P. 1972–1978.
18. *Serri O., Beauregard C., Hardy J.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 658–661.
19. *Van der Lely A. J., Beckers A., Daly A. F.* et al. // Acromegaly (Pathology, Diagnosis and Treatment). — 2005. — P. 40.
20. *Wright A. D.* et al. // Quart. J. Med. — 1969. — Vol. 39. — P. 1–16.

Поступила 20.12.05

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006
УДК 616.453-008.61-06:616.64-007.17

Л. К. Дзеранова, Е. Н. Гиниятуллина, А. А. Пищулин, И. С. Яровая, А. Н. Тюльпаков БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО—КУШИНГА НА ФОНЕ СИНДРОМА ТСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ

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

Синдром тестикулярной феминизации — СТФ (синонимы: тестикулярная феминизация, синдром нечувствительности к андрогенам, androgen insensitivity syndrome — AIS, синдром Морриса) представляет собой полную или частичную нечувствительность тканей к андрогенам при хорошей чувствительности к эстрогенам, обусловленную нарушением связывающей способности рецептора андрогенов. Синдром наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [4, 7, 11, 15, 16].

Синдром впервые описан в 1817 г., а в 1953 г. Моррис предложил термин СТФ [2].

Патогенез СТФ обусловлен дефектом гена рецептора к андрогенам, расположенного на коротком плече X-хромосомы. В процессе эмбриогенеза у больных с этим синдромом под влиянием Y-хромосомы гонады дифференцируются как яички, секретирующие тестостерон и антимюллеровый фактор, приводящий к регрессии мюллеровых производных. Однако из-за дефекта гена андрогенных рецепторов (AR) отсутствует чувствительность к тестостерону и дигидротестостерону, ответственных за формирование мужского фенотипа (мужской уретры, предстательной железы, полового члена и мошонки). Таким образом, закономерно формируется женский фенотип при отсутствии производных мюллеровых протоков (маточных труб, матки и верхней трети влагалища). Всем больным с полной формой синдрома тестикулярной феминизации присваивается с рождения женский гражданский пол [1].

Ранее диагностика СТФ основывалась на результатах клинико-генеалогического, цитогенетического и гормонального исследований [3, 5]. В настоящее время широко используются методы молекулярно-генетического анализа.

Молекулярно-генетический анализ гена AR имеет важное практическое значение. Идентификация мутаций гена при наличии характерной клинической картины подтверждает диагноз СТФ с вероятностью, близкой к 100%. Кроме того, исследование гена AR может быть использовано для проведения пренатальной диагностики и выявления гетерозиготного носительства в семьях,отягощенных СТФ [13].

Выделяют полную и неполную формы синдрома. При полной форме синдрома наружные гениталии имеют правильное женское строение, при неполной форме — от интерсексуального до правильного мужского.

Для полной формы характерно отсутствие волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах, типичное женское телосложение, хорошее развитие молочных желез, наружных женских половых органов. Влагалище нормальное или укороченное, заканчивается слепо; яички чаще всего располагаются у выхода из паховых каналов или в "больших половых губах" — расщепленной мошонке. Причиной обращения к врачу является отсутствие менструаций, при этом пациенты не сомневаются в своей принадлежности к женскому полу. В некоторых случаях они вынуждены обращаться к врачу из-за не-

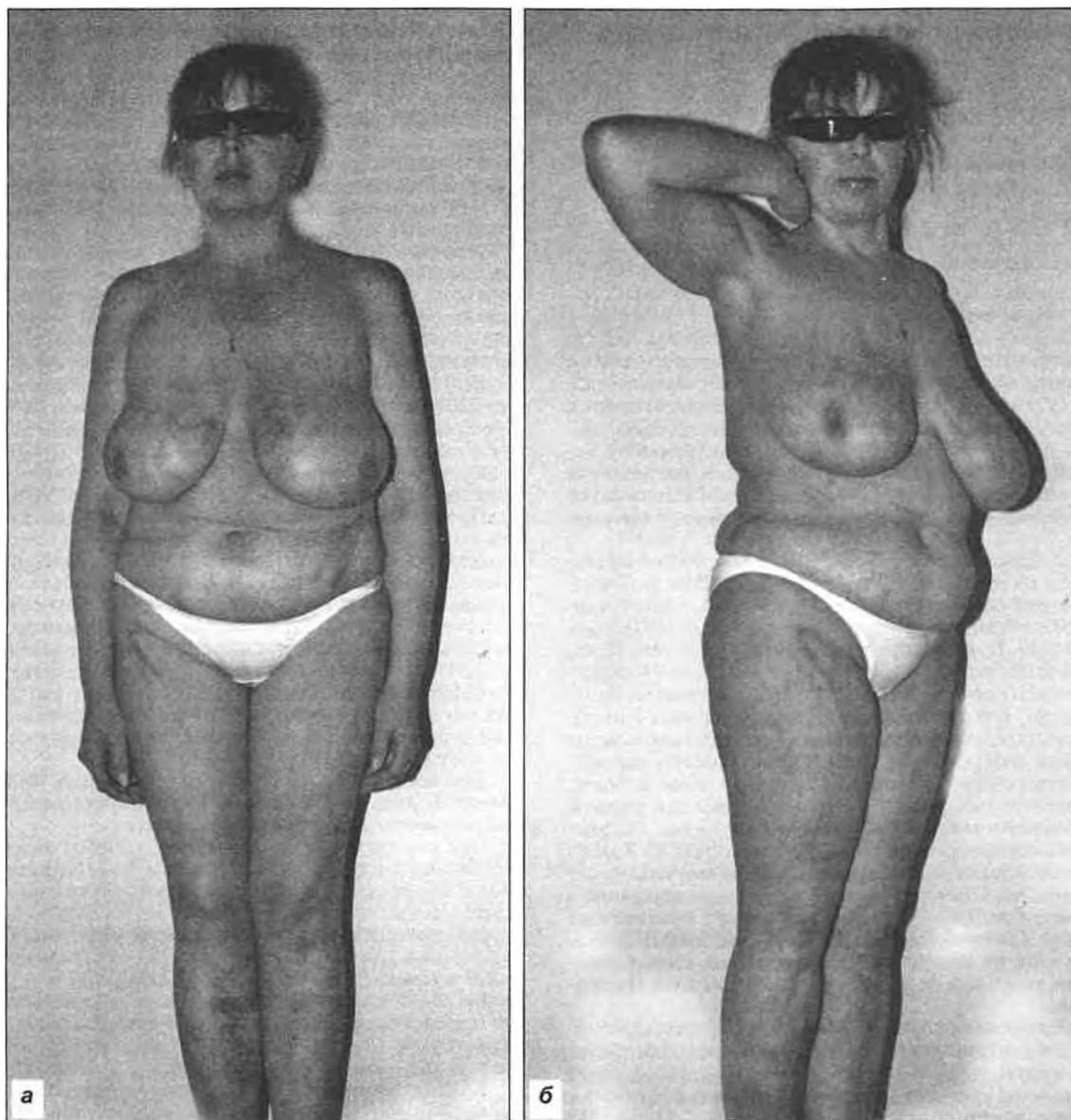


Рис. 1. Фотография больной Р. с синдромом тестикулярной феминизации и болезнью Иценко—Кушинга после достижения ремиссии гиперкортицизма.

Вид спереди (а) и сбоку (б).

удобств, связанных с малым размером влагалища и возникающими при этом болевыми ощущениями во время коитуса.

Неполная форма тестикулярной феминизации характеризуется частичным сохранением чувствительности органов-мишеней к андрогенам, что проявляется наличием признаков мужского телосложения (узкий таз, недоразвитие молочных желез), менее равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки, наличием волосяного покрова на лобке и в подмышечных впадинах, гипертрофией клитора. Вирилизация в некоторых случаях проявляется грубым голосом. Могут иметь место недостаточная уверенность в половой принадлежности; половое влечение (либидо) чаще всего подавляется [13, 17].

Согласно современным представлениям, у больных с интерсексуальными состояниями высок риск малигнизации гонад [8, 9, 14]. Гонадобластома или

дисгерминома тестикул встречается в 20—50% наблюдений [10]. В связи с этим половые железы рекомендуют удалять до завершения пубертатного периода и конституционального формирования. Хирургическая тактика в отношении тестикул в настоящее время сводится к лапаротомической гонадэктомии [6].

Наблюдения показывают, что гонадэктомию можно и нужно выполнять лапароскопически. Эндокirurgическое вмешательство позволяет не только подтвердить диагноз, но и в адекватном объеме произвести оперативное лечение [1].

В научной зарубежной литературе встречаются описания сочетания синдрома тестикулярной феминизации с различными эндокринными и соматическими заболеваниями, но мы не нашли ни одного описания сочетания СТФ с болезнью Иценко—Кушинга.

Приводим собственное наблюдение.

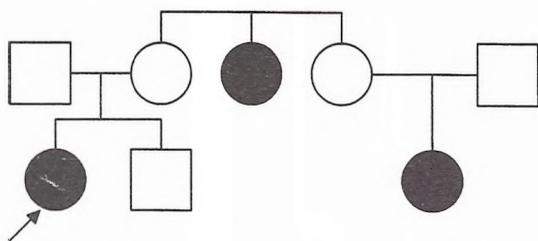


Рис. 2. Генеалогическое древо больной Р. (пробанд указан стрелкой).

Черные круги — синдром тестикулярной феминизации.

В отделении нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН в течение 4 лет наблюдается больная Р., 1971 года рождения. Из анамнеза известно, что в 1999 г. по месту жительства диагностирована болезнь Иценко—Кушинга, по поводу которой в 2001 г. после оперативного лечения мочекаменной болезни (МКБ) выполнена левосторонняя адреналэктомия. Несмотря на это, общее состояние пациентки существенно не изменилось, сохранялись симптомы гиперкортицизма.

При первичном обращении в ЭНЦ РАМН в 2001 г. предъявляла жалобы на резкую прибавку в массе (на 25 кг за 6 мес); гематомы и стрии багрового цвета на коже бедер, плеч, груди; отеки голеней, кистей рук, лица; повышение АД до 180/100 мм рт. ст.; аменорею. При осмотре: рост 162 см, масса тела 73 кг, фенотип женский, телосложение гиперстеническое, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, матронизм, кожные покровы синюшно-бордового цвета, сухие, истонченные, отрубевидный лишай на передней поверхности брюшной стенки, тургор кожи снижен, трофика нарушена, широкие стрии багрового цвета на коже плеч, живота, бедер, отмечается мраморный рисунок. Молочные железы развиты чрезмерно (макромастия), слабая пигментация сосков. Подмышечное и лобковое оволосение выражено слабо (рис. 1). Границы относительной тупости сердца расширены влево, тоны сердца приглушены. АД 170/90 мм рт. ст. Грыжевые выпячивания в области послеоперационного рубца, вправимые, болезненные при пальпации. Грибковое поражение стоп, ногтевых пластин, трофические язвы на задней поверхности голени, свежие гематомы на коже конечностей. Положительный симптом Пастернацкого справа.

Общий и биохимический анализ крови — без особенностей. Клинический анализ мочи: бактериурия, трипельфосфатурия, лейкоцитурия.

Гормональное исследование: повышен уровень кортизола с нарушением суточного ритма [8 ч — 948 нмоль/л, 23 ч — 789 нмоль/л (норма 150—650 нмоль/л), АКТГ в 8 ч — 142,3 пг/мл (норма 10—60 нг/мл), ЛГ — 20,0 Ед/л (норма до 12 Ед/л), тестостерон — 11,3 нмоль/л (норма до 2,7 нмоль/л), экскреция свободного кортизола с мочой — 1500 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л); ФСГ — 5,4 Ед/л (норма 1,9—11,6 Ед/л), пролактин — 290 мЕд/л (норма 90—540 мЕд/л), эстрадиол — 94 нмоль/л (норма 97—592 пмоль/л), паратгормон — 36,7 пг/мл (норма 16—62 пг/мл); 17-ОП — 5,8 нмоль/л (норма 0,3—2,4 нмоль/л); ДНЕА-S — 13 762 нмоль/л (норма 2100—10 100 нмоль/л)].

МРТ головного мозга: эндоселлярная аденома гипофиза.

УЗИ органов забрюшинного пространства: гиперплазия правого надпочечника, признаки хронического калькулезного пиелонефрита.

Рентгеновская двухфотонная денситометрия (на аппарате "Profigy" костной денситометрии): начальный остеопороз поясничного отдела позвоночника, умеренная остеопения проксимального отдела бедренной кости.

Больной был поставлен диагноз: болезнь Иценко—Кушинга, тяжелая форма, прогрессирующее течение. Состояние после левосторонней адреналэктомии. Стероидная кардиопатия. Артериальная гипертензия. Недостаточность кровообращения I стадии. Хронический калькулезный пиелонефрит. Трофические язвы обеих голеней. Стероидный системный остеопороз.

Назначена терапия кетоканазолом (200 мг 2 раза в день) и оримитеном (250 мг 2 раза в день). В марте 2002 г. проведен сеанс протонотерапии на область гипофиза в суммарной дозе 70 Гр.

Из анамнеза известно, что у пациентки первичная аменорея. Наследственность: первичная аменорея у родной тети и двоюродной сестры по материнской линии (рис. 2). Росла и разви-

валась нормально. При диспансерном осмотре в возрасте 14 лет диагностирована аплазия матки. К гинекологу не обращалась, лечение не получала. В возрасте 20 лет вышла замуж, отмечала болезненные ощущения при половом акте. При исследовании кариотип — 46XY. УЗИ органов малого таза (трансабдоминально): в полости малого таза матка не определяется. Слева высоко у брюшной стенки нечетко определяется образование размером 3,3 × 1,8 см, средней эхогенности (гонада?). Справа гонада не определяется. В паховых каналах гонады не определяются (рис. 3). МРТ органов малого таза: в проекции паховых каналов дополнительная ткань не определяется.

Геномная ДНК была выделена из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) было амплифицировано 5 фрагментов гена AR, охватывающих экзоны 2—8 и прилегающие участки интронов: фрагмент ARE2 (~ 340 бп, экзон 2), фрагмент ARE3 (~ 500 бп, экзон 3), фрагмент ARE4 (~ 650 бп, экзон 4), фрагмент ARE5 (~ 360 бп, экзон 5) и фрагмент ARE6—8 (~ 2200 бп, экзоны 6—8). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР были выделены и очищены с использованием набора "MinElute PCR Purification Kit" (Qiagen), а затем подвергнуты прямому секвенированию на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3100 ("Applied Biosystems", США).

При секвенировании была выявлена вставка одного аденинового основания в экзоне 7, приводящая к замене кодона аспарагина (AAT) в положении 848 на кодон лизина (AAA) со сдвигом рамки считывания и укорочением белка андрогенового рецептора на 44 аминокислоты. Таким образом, данная мутация приводит к утрате значительной части лигандсвязывающего домена рецептора (аминокислотные основания 670—919 [17]), что должно приводить практически к полной потере его функциональной активности. В пользу этого свидетельствует тот факт, что прежде аналогичная мутация была уже описана у пациента с полной формой синдрома нечувствительности к андрогенам [8].

Диагностирован синдром тестикулярной феминизации, полная форма, рекомендована гонадэктомия после компенсации основного заболевания.

При контрольном обследовании в 2005 г. отмечена выраженная положительная динамика в виде снижения АД до 130/80 мм рт. ст., побледнения стрий, улучшения трофики и тургора кожи, похудания на 20 кг.

Контрольное лабораторное исследование: АКТГ в 8 ч — 53,6 пг/мл, в 23 ч — 2,3 пг/мл (норма 10—60 пг/мл); кортизол в 8 ч — 429 нмоль/л (норма 123—626 нмоль/л), в 23 ч — 225 нмоль/л (норма 46—389 нмоль/л); кортизол на фоне малой дексаметазоновой пробы (1 мг дексаметазона) — 343 нмоль/л; свободный кортизол суточной мочи — 696 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л); тестостерон — 24,7 нмоль/л (норма 0,2—2,7 нмоль/л).

УЗИ надпочечников: левый надпочечник удален, в его проекции патологических объемных образований не выявлено; правый — умеренно увеличен в размерах (толщина ножек до 0,8 см), объемных образований не выявлено. УЗИ почек: расположены типично, правая почка размером 11 × 5,4 см, левая — 8,9 × 3,8 см. Структуры дифференцированы. Паренхима неод-

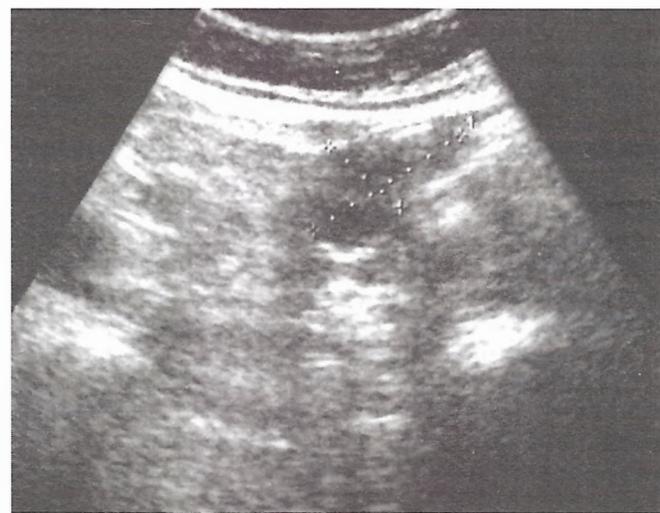


Рис. 3. Эхограмма полости малого таза. Гонада 3,3 × 1,8 см.

народная, толщина ее соответствует возрастной норме. В правой почке (в паренхиме, на дорсальной поверхности) определяется жидкостное образование диаметром 4,3 см с ровными стенками, однородным содержимым, в лоханке определяется конкремент размером 4,2 см. Лоханка расширена до 1,4 см. В левой почке в чашечках определяются конкременты размером до 1,3 см, в лоханке — конкремент размером 2,7 см.

МРТ головного мозга: положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы гипофиза по сравнению с исследованием от 02.10.02 (после протонотерапии).

Рентгеновская двухфотонная денситометрия (на аппарате "Prodigy" костной денситометрии): остеопения поясничного отдела позвоночника, умеренная остеопения проксимального отдела бедренной кости.

Клинический диагноз: болезнь Иценко—Кушинга, стадия ремиссии. Состояние после левосторонней адреналэктоми. Грыжа послеоперационного рубца. Состояние после протонотерапии в суммарной дозе 70 Гр. Гиперплазия правого надпочечника. Стероидная кардиопатия. Остеопения поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости. Синдром тестикулярной феминизации, полная форма. МКБ. Киста правой почки. Состояние после оперативного лечения по поводу МКБ. Онихомикоз стоп. Пациентке предстоит оперативное вмешательство (гонадектомия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков П. Н., Литвинов В. В., Хомленко И. А. и др. // Пробл. репрод. — 2004. — № 4. — С. 28—30.
2. Деркач Д. А., Андреева Е. Н., Пищулин А. А., Яровая И. С. // Пробл. репрод. — 1999. — № 5. — С. 43—46.
3. Деркач Д. А., Пономарев Т. А., Пищулин А. А. // Пробл. репрод. — 2003. — № 7. — С. 136—140.
4. Касаткина Э. П. // Материалы республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов, 12—13 октября, Смоленск 1999. — С. 132—144.
5. Осипова Г. Р., Касаткина Э. П., Дергачева А. Ю. и др. // Пробл. репрод. — 2001. — № 6. — С. 138—142.
6. Пищулин А. А., Яровая И. С., Тюльпаков А. Н., Манченко О. В. // Пробл. репрод. — 1999. — № 5. — С. 43—46.
7. Самсонова Л. Н. Оптимизация дифференциальной диагностики вариантов гермафродитизма: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
8. Brinkmann A. O., Jenster G., Ris-Stalpers C. et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53, N 1—6. — P. 443—448.
9. Cassio A., Cacciari E., D'Errico A. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1990. — Vol. 123. — P. 416—422.
10. DeCherney A., Polan M., Lee R., Boyers S. Decision Making in Infertility. — New York et al., 1988.
11. Droegenmueller W., Herbst A., Mishell D., Stenchever M. Comprehensive Gynecology. — St Louis, 1987.
12. Gottleb B., Pinsky L., Lenore K. B. // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 89. — P. 210—217.
13. Lobaccaro J. M., Belon C., Lubroso S. et al. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 40. — P. 297—302.
14. Lubahn D. B., Joseph D. R., Sullivan P. M. et al. // Science. — 1989. — Vol. 240. — P. 327—330.
15. Manuel M., Katayama K. P., Jones Jr. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1976. — Vol. 124. — P. 293—300.
16. Quigley C. A., Bellis A., Marschke K. B. et al. // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16. — P. 271—321.
17. Wilson J. D., Foster D. W., Kronenberg H. M., Larsen P. R. Williams Textbook of Endocrinology. — New York, 1998. — P. 1331—1405.

Поступила 29.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.43-055.5/7-053.2-036.1

О. А. Малиевский¹, Д. С. Нурмухаметова², В. А. Петеркова³, Е. М. Орлова³,
Т. В. Семичева³, А. Хебнер⁴

СИНДРОМ ОЛЛГРОВА (ТРИПЛЕТ А) В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА¹

¹Кафедра госпитальной педиатрии (зав. — проф. Э. Н. Ахмадеева) Башкирского государственного медицинского университета (ректор — член-корр. РАМН В. М. Тимербулатов), ²Республиканская детская клиническая больница (гл. врач — проф. Р. Ш. Хасанов), ³Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ⁴Медицинский факультет Дрезденского технического университета

Синдром Оллгрова (триплет А, AAAS) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся семейной глюкокортикоидной недостаточностью вследствие резистентности рецепторов к АКТП, алакрией и ахалазией [2]. Помимо перечисленных симптомов, с различной частотой встречаются центральная и/или автономная нейропатия, задержка нервно-психического развития, гиперкератоз, низкорослость. Вследствие глюкокортикоидной недостаточности могут развиваться гипогликемические состояния, являющиеся иногда фатальными для ребенка. В ряде случаев развивается минералокортикоидная недостаточность. Симптомы заболевания варьибельны, появляются и прогрессируют с возрастом [2, 3].

В 1978 г. J. Allgrove и соавт. описали две пары сиблингов в разных семьях, у которых отмечалось сочетание изолированной глюкокортикоидной недостаточности с ахалазией, нарушением продукции слезной жидкости (у 3 пациентов) и автономной нейропатией (у 1 пациента). Авторы впервые предположили, что описанная необычная ассоциация указанных симптомов может представлять собой наследственное заболевание неизвестной этиологии [1]. Лишь в 1996 г. A. Weber и соавт. установили локализацию гена AAAS на коротком плече хромосомы 12 (12q13) [5]. Структура гена была описана в 2003 г. A. Tullio-Pelet и соавт. [4], которые установили и его роль в секреции специфического белка, получившего сокращенное название ALADIN (alacrima-achalasia-adrenal insufficiency neurologic disorder). Известно, что это белок с мол. массой 60 кД, состоящий из 547 аминокислот и относящийся к семейству WD-repeat protein. Последний входит в состав nuclear pore complexes (NPCs), являющегося единственным каналом ядерно-цитоплазматиче-

¹Должено на Всероссийской конференции по детской эндокринологии "Достижения науки в практику детской эндокринологии".

ского транспорта [2]. Установлена экспрессия гена в ЦНС, нейроэндокринных тканях, надпочечниках, что в определенной степени объясняет поражение данных органов при синдроме Оллгрова.

В отечественной литературе отсутствуют описания детей с данным синдромом, в связи с чем мы приводим собственные наблюдения.

Больной А., 1991 года рождения. Перинатальный анамнез без особенностей. С рождения срыгивает, периодически отмечается беспричинная рвота. С 7-летнего возраста появились кашель, усиливающийся во время и сразу после еды, в связи с чем в сентябре 2002 г. (в возрасте 11 лет) был госпитализирован в пульмонологическое отделение РДКБ для обследования. Обнаружены явления склеротической деформации бронхов средней и нижней долей, диффузный атрофический слизисто-гнойный бронхит. Гемограмма и биохимический анализ крови, в том числе уровень электролитов, были в пределах нормы. Учитывая клинико-инструментальные данные, диагностировано хроническое неспецифическое заболевание легких, вероятно, аспирационного генеза. Для уточнения причины срыгиваний и рвоты проведены фиброэзофагогастродуоденоскопия и рентгеноскопия пищевода с бариевой взвесью, которые позволили выявить ахалазию пищевода.

Ребенок был переведен в хирургическое отделение для оперативного лечения по поводу ахалазии пищевода. Во время пребывания в хирургическом отделении РДКБ состояние больного ухудшилось. Ребенок стал малоактивным, заторможенным, появились слабость, сонливость, замедленная реакция. Сухожильные рефлексы повышены. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, появились сопорозное сознание, отсутствие реакции на манипуляции, тонико-клонические судороги в конечностях. Тоны сердца резко приглушены, ритмичные, ЧСС 100 в 1 мин, АД 50/18 мм рт. ст. В крови обнаружены гиперкалиемия (7,2 ммоль/л), гипонатриемия (123,5 ммоль/л), гипогликемия (1,4 ммоль/л). Выявленные клинико-лабораторные изменения были расценены как острая надпочечниковая недостаточность.

Больной госпитализирован в отделение интенсивной терапии. На фоне внутривенного введения гидрокортизона, 40% раствора глюкозы, инфузии дофамина гемодинамика стабилизировалась. АД 90/50 мм рт. ст., отмечался подъем глюкозы в крови до 4,2 ммоль/л.

В беседе с мамой было установлено, что в течение последних месяцев у больного появились гиперпигментация кожных покровов, пристрастие к соленой пище, ребенок стал сам досаливать еду. Периодически отмечались судороги, купирующиеся внутривенным введением растворов глюкозы (гипогликемические?). Полученные анамнестические данные позволили сделать заключение о наличии у ребенка хронической надпочечниковой недостаточности, осложнившейся аддисоническим кризом.

С 7-летнего возраста у ребенка отмечается ухудшение зрения, прищуривание глаз. При осмотре окулистом выявлена частичная атрофия диска зрительного нерва. Было обращено внимание на отсутствие слезной жидкости при плаче. При оценке неврологического статуса выявлены умеренная мышечная гипотония, девиация языка влево, невыразительность мимики, маломодулированная речь.

При электромиографии обнаружены снижение амплитуды М-ответов при стимуляции в дистальной и проксимальной точках nn. tibiales, nn. peroneus, повышение порога раздражения, что может свидетельствовать о мышечном процессе. На электроэнцефалограмме: выраженные диффузные изменения с патологической активностью (в виде множественных высокоам-

плитудных острых дельта-волн, преимущественно в теменно-затылочных и височных отведениях), усиливающейся после пробы с гипервентиляцией.

Учитывая наличие хронической надпочечниковой недостаточности, ахалазии пищевода, алакрии, частичной атрофии диска зрительного нерва, был диагностирован синдром Оллгрова.

Проведена ДНК-диагностика в генетической лаборатории детской клиники медицинского факультета Дрезденского технического университета (проф. А. Хебнер), в результате которой обнаружены 2 новые мутации гена *AAAS*. Одна из них (Q49X) была представлена заменой цитозина на тимин в экзоне 2 в результате изменения аминокислотной последовательности глутамина в положении 49 с образованием стоп-кодона, вторая (IVS8 + 2T > G) — мутацией сайта сплайсинга в интроне 8. Обе мутации описаны впервые.

После стабилизации состояния больной был переведен на прием гидрокортизона ("Кортефа") по 5 мг 2 раза в день и флудрокортизона ("Кортинефа") по 1/4 таблетки 2 раза в день. По поводу эписиндрома ребенок получает финлепсин — 1/2 таблетки утром и 1 таблетка вечером. В ноябре 2002 г. проведена операция по Геллеру. Кардиальный отдел пищевода сужен на протяжении 2 см, несколько уплотнен. По толстому зонду проведено продольное иссечение мышц кардии на суженном отделе с переходом на расширенный отдел пищевода и желудок. При динамическом эндоскопическом контроле кардия открывается.

Синдром Оллгрова выявлен также у сибса К., 7 лет. Родители не предъявляли каких-либо жалоб на здоровье ребенка, и ахалазия пищевода и алакрия были выявлены лишь при проведении фиброгастродуоденоскопии и теста Ширмера. Надпочечниковой недостаточности у ребенка по данным теста с "Синактен-Депо" не было, хотя незначительное повышение базального уровня АКТГ можно было трактовать как начинающуюся нечувствительность к АКТГ. Вместе с тем у данного ребенка отсутствовали неврологические отклонения.

Данный клинический случай представляет определенный интерес, поскольку у одного ребенка обнаружены практически все клинические симптомы, а у его сибса — лишь ахалазия, не сопровождающаяся выраженными дисфагическими симптомами, и алакрия. Это согласуется с мнением F. Sandrini и соавт. [3], которые сообщают о значительной вариабельности клинических симптомов у пациентов с одинаковыми мутациями гена. По нашему мнению, требуется целенаправленное обследование ближайших родственников пациентов с синдромом Оллгрова с целью исключения у них данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allgrove J., Clayden G. S., Grant D. B., Macaulay J. C. // *Lancet*. — 1978. — Vol. 17, N 1. — P. 1284—1286.
2. Cronshaw J. M., Matunis M. J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100, N 10. — P. 5823—5827.
3. Sandrini F., Farmakidis C., Kirschner L. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5433—5437.
4. Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S. et al. // *Nature Genet.* — 2000. — Vol. 26, N 3. — P. 332—335.
5. Weber A., Wienker T. F., Jung M. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1996. — N 5. — P. 2061—2066.

Поступила 20.09.05

Комментарий к ст. А. Андрианова

По традиции в рубрике "В помощь практическому врачу" в нашем журнале публикуются лекции крупных исследователей, посвященные той или иной особенно актуальной на данном этапе клинической проблеме, а раздел "Заметка из практики" описывает редко встречающиеся заболевания или необычные их сочетания.

В то же время собственно алгоритм диагностического поиска сравнительно редких, но жизнеугрожающих состояний, встречающихся в практике врача любой специальности, в нашем журнале не представлен, а ведь от знаний подобных алгоритмов нередко зависит жизнь пациента.

В современном мире общение значительно упростилось благодаря внедрению персональных компьютеров и появлению интернет-форумов и дискуссий.

Предлагаемый Вашему вниманию клинический случай стал предметом on-line обсуждения на форуме русского медицинского сервера около полугода тому назад (<http://forums.rusmedserv.com>). Разбирая логику постановки диагноза и необходимые исследования, участники дискуссии согласились, что было бы полезным опубликовать это наблюдение на страницах журнала "Проблемы эндокринологии" и представить реальную клиническую историю читателю именно с позиций дифференциальной диагностики, отнюдь не легкой на первых этапах обследования пациентки.

© А. АНДРИАНОВ, 2006

УДК 616.153.455-008.64-036.1

А. Андрианов

ТОЩАКОВАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТКИ, НЕ СТРАДАЮЩЕЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Отдел внутренней медицины Медицинского центра Университета Нассад, Нью-Йорк

Клинический случай

Женщина, 22 лет, была доставлена в отделение скорой помощи после того, как дома потеряла сознание на фоне полного здоровья. Прибывшие медики зафиксировали уровень глюкозы в капиллярной крови 35 мг % и ввели 50 мл 50% глюкозы внутривенно болюсно; после введения раствора сознание быстро восстановилось. При поступлении в госпиталь пациентка находилась в сознании и не предъявляла активных жалоб; со слов, сознание потеряла внезапно без каких-либо предшествующих симптомов. Также удалось выяснить, что похожий эпизод имел место приблизительно год назад; была доставлена в госпиталь, но причина гипогликемии осталась не выяснена.

В анамнезе у пациентки синдром поликистозных яичников (СПКЯ, диагностирован в возрасте 20 лет), депрессия. Избыточная масса тела на протяжении многих лет. Три года назад ей была выполнена операция на желудке по поводу ожирения, которая прошла без осложнений. В настоящее время принимает золофт (сертралин) по поводу депрессии. При физикальном осмотре отклонений от нормы не обнаружено. Уровень глюкозы в сыворотке составил 55 мг %. Электролиты, креатинин, мочевины, функция печени, клинический анализ крови — в пределах нормы, произведено внутривенное введение 50 мг 10% глюкозы, установлено постоянное введение 10% глюкозы со скоростью 150 мл/ч. Пациентка госпитализирована в блок интенсивной терапии с диагнозом гипогликемия.

Какой план обследования будет оптимальным в данном случае? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть возможные этиологию и патогенез гипогликемии, а также ее клинические проявления и диагностику.

Клинические проявления

Симптомы гипогликемии можно условно разделить на нейрогликопенические и нейрогенные (автономные) [11, 15].

1. Нейрогликопенические проявления:

— являются следствием дефицита глюкозы в центральной нервной системе;

— включают в себя изменение поведения, усталость, слабость, нарушение зрения, головокружение, потерю сознания и при отсутствии лечения смерть в результате длительной гипогликемии.

2. Автономные проявления:

— сердцебиение, тремор, возбуждение, тревожность, которые возникают при стимуляции адренергической системы, потливость;

— чувство голода, парестезии как результат холинергической стимуляции.

Автономные симптомы выполняют важную физиологическую функцию "оповещения" о развитии гипогликемии. Кроме норадреналина, адреналина и ацетилхолина в стимуляции принимает участие симпатохромаффин, секретируемый глюкозочувствительными нейронами вентромедиального гипоталамуса. Выраженность симптоматики зависит не столько от скорости падения уровня глюкозы в сыворотке, сколько от ее минимального значения [18, 28, 30]. Пороговое значение, при котором возникают симптомы, может меняться при хронической гипер- или гипогликемии [6, 9, 35]. До конца механизмы изменения порогового значения остаются не выясненными.

Диагностика гипогликемии

Невозможно определить такой уровень концентрации глюкозы в сыворотке, ниже которого всегда

наступает нейрогликопения, а выше которого она невозможна. Чаще всего симптомы возникают при уровне глюкозы менее 3 ммоль/л (54 мг%) [5, 20, 27]. Тем не менее у больных сахарным диабетом с плохим метаболическим контролем симптомы могут возникать при более высоком уровне [6, 9, 35], тогда как пациенты с частыми эпизодами гипогликемии могут не иметь симптомов при более низких значениях [6]. На практике в качестве порога гипогликемии часто используется тощачовый уровень глюкозы менее 2,8 ммоль/л (50 мг%). При определении концентрации глюкозы необходимо учитывать, что в условиях гипогликемии разница между венозной и артериальной концентрациями глюкозы может достигать 30% ввиду усиленного поглощения глюкозы периферическими тканями. Кроме того, искусственно заниженный уровень глюкозы может явиться результатом гликолиза (*in vitro*), особенно при наличии значительного лейкоцитоза или полицитемии. Для диагностики гипогликемии исторически применяется триада Уиппла (Whipple), состоящая из:

- симптомов, характерных для гипогликемии;
- низкой концентрации глюкозы в плазме;
- исчезновения симптомов при коррекции уровня глюкозы после ее введения пациенту.

Классификация гипогликемии

На основании патогенетических механизмов, лежащих в основе снижения уровня глюкозы в плазме, принято разделять гипогликемию на тощачовую (постабсорбтивную) и постпрандиальную (реактивную).

Тощачовая гипогликемия может являться результатом действия лекарственных препаратов, алкоголя, проявлением тяжелого заболевания (почечная недостаточность, печеночная недостаточность), недостатка контринсулярных гормонов, опухолевого процесса, эндогенного гиперинсулинизма, включая бета-клеточные опухоли, метаболические нарушения (у детей и подростков).

Постпрандиальная (реактивная) гипогликемия часто возникает как результат наследственной недостаточности ферментов, вследствие хирургического вмешательства на желудке (демпинг-синдром). Кроме этого возможны идиопатические варианты (постпрандиальные идиопатические гипогликемии), когда выявляется четкая связь эпизодов гипогликемии с приемом смешанной пищи.

Лекарственные препараты

Лекарственные препараты, используемые для лечения диабета, являются наиболее частой причиной гипогликемии [4, 16]. Инсулин, и в особенности препараты сульфонилмочевины, принимаются либо по ошибке, либо с целью самоповреждения.

Этанол метаболизируется до ацетальдегида и затем ацетата (при участии алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы соответственно). Потребление этанола приводит к истощению запасов НАДФ — кофактора, без которого невозможен процесс глюконеогенеза из большинства предшественников. Этанол также угнетает секрецию кор-

тизола и гормона роста [37] и, возможно, адреналина и глюкагона в ответ на гипогликемию [14, 37]. Гипогликемия развивается при длительном употреблении алкоголя, когда наступает истощение запасов гликогена в печени.

Высокие дозы салицилатов (5—6 г в день) могут приводить к гипогликемии, точный механизм развития которой неизвестен.

Пентамидин — препарат, используемый для лечения пневмоцистной пневмонии у лиц с иммунодефицитом, — также может вызывать гипогликемию. Препарат оказывает прямое цитотоксическое действие на бета-клетки, вызывая выброс эндогенного инсулина и в конечном итоге вторичный диабет.

Гипогликемия была описана при использовании целого ряда других лекарственных средств (ципрофлоксацин, пропранолол, кетоконазол, изониазид, ацетаминофен, индометацин, фуросемид, флюоксетин, галоперидол, циметидин, фенитоин, энфлюран и т. д.). Тем не менее при этом почти всегда присутствовали другие потенциальные причины.

Большинство случаев гипогликемии при использовании пропранолола было описано у пациентов, получавших терапию инсулином [29]. Несмотря на теоретическую возможность подавления симптомов гипогликемии у пациентов с диабетом, достоверно продемонстрировать увеличение количества гипогликемических эпизодов не удалось. Тем не менее при необходимости использования бета-блокаторов предпочтение, вероятно, следует отдавать более селективным препаратам.

Эндокринные заболевания

Среди гормональных причин гипогликемии следует выделить гиперинсулинизм и недостаточность контринсулярных гормонов.

У взрослых с недостаточностью секреции кортизола и/или гормона роста гипогликемия, как правило, не развивается [31]. Тем не менее тощачовая гипогликемия может развиваться у детей младше 5 лет и в особенности в период новорожденности [10, 36]. Заместительная терапия кортизолом у таких пациентов более эффективна, чем терапия гормоном роста [32, 34]. Предложено несколько механизмов терапевтического действия кортизола в подобной ситуации. Во-первых, было показано, что, кроме стимуляции глюконеогенеза, кортизол также увеличивает поступление ряда субстратов глюконеогенеза в печень и почки [22, 25, 34]. Во-вторых, недостаток кортизола снижает секрецию адреналина [3]. Глюкагон, секреция которого не нарушена у пациентов с гипопитуитаризмом, способствует поддержанию нормального уровня гликемии до тех пор, пока существуют достаточные запасы гликогена [26].

В литературе есть данные о развитии гипогликемии у пациента с изолированной недостаточностью глюкагона [12]. Другой случай развития гипогликемии, связанный с недостаточной секрецией глюкагона [13, 23], отличается тем, что у пациента также имела место недостаточность секреции кортизола и гормона роста.

Известно, что гипогликемия не развивается у взрослых после двусторонней адренэктомии, которым проводят заместительную терапию кортикостероидами [7]. Тем не менее гипогликемия может являться результатом недостатка адреналина у детей с кетогической гипогликемией. При этом наблюдается хороший терапевтический ответ на эфедрин [24, 33].

На практике сниженный уровень контринсулярных гормонов в период спонтанной тощаковой гипогликемии не должен оставаться без внимания.

Гипогликемия при опухолевых процессах

Гипогликемия описана при ряде опухолевых процессов. Как правило, это злокачественные опухоли значительного размера, такие как гепатома, аденокарцинома, карциноид, саркома, лимфома. Гипогликемия, вероятно, является результатом значительно повышенного уровня метаболизма глюкозы [21].

В литературе имеются данные о случаях гипогликемии как следствия эктопической секреции инсулина [19].

Продукция опухолью инсулиноподобного фактора роста II (ИФР-II, или так называемого "большого ИФР", неспособного нормально связываться с белками-переносчиками) также может приводить к гипогликемии [17]. В этом случае диагноз не вызывает затруднений, так как опухоль, как правило, уже достаточно велика, чтобы вызвать клинические проявления, а уровни инсулина, С-пептида и проинсулина снижены во время эпизода спонтанной гипогликемии.

Эндогенный гиперинсулинизм

К повышению уровня эндогенного инсулина может приводить инсулинома, функциональное нарушение бета-клеток (гиперфункция без морфологического субстрата), наличие антител к инсулину или бета-клеткам поджелудочной железы.

Основным критерием диагностики избытка инсулина является отсутствие подавления его секреции (оценивается по уровням С-пептида и инсулина) в момент спонтанной гипогликемии. При экзогенном введении инсулина уровень С-пептида будет низким, часто ниже порога определения [8].

Воздействие сульфонилмочевины и наличие инсулиномы приведут к повышению уровней инсулина, С-пептида и проинсулина, однако сульфонилмочевину можно определить лабораторно. Проблема заключается в том, что каждый препарат требует постановки отдельной реакции, а появление новых препаратов осложняет тестирование.

Интересен механизм развития гипогликемии при выработке антител к инсулину (синдром Хираты) [1, 22]. Инсулин, секретировавшийся в ответ на принятие пищи, связывается с циркулирующими антителами, образуя иммунные комплексы. Последующая гипогликемия возникает при замедленном высвобождении инсулина из комплексов с антителами в тощаковую фазу.

Описаны случаи развития гипогликемии как следствие наличия антител к инсулиновому рецеп-

тору [22]. При этом наблюдается высокий уровень инсулина при низком уровне проинсулина и С-пептида, так как антитела препятствуют нормальному клиренсу инсулина.

Описаны также случаи эктопической секреции инсулина опухолевой тканью [19].

Клинический случай (продолжение)

В процессе наблюдения в блоке интенсивной терапии с часовым контролем глюкозы капиллярной крови было отмечено многократное снижение уровня глюкозы — менее 50 мг%. Пациентке каждый раз проводили внутривенное болюсное введение 50% глюкозы. Во время гипогликемического эпизода было выполнено определение инсулина, С-пептида, ИФР-II, антител к инсулину, антител к инсулиновому рецептору и сульфонилмочевины. Также были определены уровни контринсулярных гормонов.

Результаты: глюкоза — 27 мг%, кортизол — 7,2 мкг% (01—25), ИФР-II — отрицательный, С-пептид — менее 0,5 нг/мл (0,8—3,1 нг/мл), глюкагон < 50 пг/мл (менее 10 пг/мл), гормон роста — 10,1 нг/мл (менее 10 нг/мл), инсулин — 45 мкМЕ/мл, проинсулин — 5,2 пмоль/л (менее 8,8 пмоль/мл). Таким образом, было выявлено значительное снижение уровня С-пептида при повышенном уровне инсулина — убедительное доказательство искусственной природы гипогликемии.

Установлен диагноз экзогенного введения инсулина. Пациентка отрицала введение инсулина. На консультацию вызван психиатр.

Диагностический подход к взрослому пациенту с установленной тощаковой гипогликемией, не страдающему сахарным диабетом

При тощаковом уровне глюкозы более 70 мг% диагноз гипогликемии исключается. Уровни 50—70 мг% требуют проведения 72-часовой пробы с голоданием в условиях стационара. При установлении уровня глюкозы в плазме венозной крови менее 50 мг% рекомендовано одновременное определение уровней инсулина, С-пептида, сульфонилмочевины и, возможно, антител к инсулину. При повышенном уровне инсулина и С-пептида эндогенный гиперинсулинизм считается доказанным (инсулинома, сульфонилмочевина, антитела к инсулину). При сниженном уровне С-пептида, высоком уровне инсулина и отсутствии антител к инсулиновому рецептору имеет место экзогенное введение инсулина.

Итак, пациентка жива, угроза жизни ликвидирована, причина болезненного состояния установлена. Что делать дальше?

Остается решить вопросы, связанные с природой жизнеугрожающего использования лекарств и необходимостью инициировать дальнейшее психиатрическое вмешательство.

Комментарий психиатра (И. Г. Трасковецкая, врач-психиатр г. Радужный)

Употребление препаратов без назначения врача — нередкое явление. Какие цели при этом преследует пациент? Существует несколько разных мотивов (и несколько разных целей):

1. Применение лекарственного средства для самолечения в соответствии с теми показаниями и действием, которые "известны" пациенту. Откуда известны? Из общения с родственниками, знакомыми, которым именно это лекарственное средство "помогло", из рекламы.

2. Употребление лекарств с целью осознанного самоповреждения. Предполагая, что вещество может вызвать смерть, пациент с суицидальными намерениями может принять лекарство, предполагая смертельный исход, даже не имея точной информации о необходимой для этого дозировке, скорости наступления смерти и возможных препятствиях умиранью. (Яды с мгновенным действием обычно лекарствами не являются. Поэтому смерть вследствие приема лекарств хоть и является высоко вероятной, однако не всегда наступает. При современном уровне развития медицины достаточно высока вероятность того, что помощь подоспеет вовремя.)

3. Употребление лекарств с осознанием возможных фатальных последствий, но без цели умереть.

В эту категорию можно отнести две большие группы происшествий — парасуицид (имитация самоубийства) и имитация наличия серьезного заболевания. В обоих случаях конечная цель — привлечение внимания к личности, однако есть принципиальное отличие между двумя этими ситуациями. В случае парасуицида пациент извещает максимальное количество людей о приеме лекарства и доводит до сведения "нужных" фигурантов (тех, на кого предполагается оказать влияние) факт приема препарата с целью самоубийства. Кроме того, такой пациент оставит максимум возможностей для спасения — многие парасуициденты сами звонят в службы экстренной помощи, поясняя, что приняли лекарство в слишком высокой дозе.

Иная картина складывается, когда требуется представить себя больным. В этом случае пациент будет скрывать прием не прописанных ему средств всеми возможными способами. Будучи даже пойман "с поличным" за употреблением лекарств, такой человек не всегда признается в своих мотивах и даже в самом употреблении постороннего средства тогда, когда ему оказывается помощь.

Большинство случаев немедицинского употребления лекарств требует присутствия у постели больного психиатра. Описанные варианты (кроме первого — тут, как правило, достаточно бывает квалифицированного разъяснения врачом вреда подобных действий, если употребляемые средства не несут пользы) имеют различную квалификацию согласно МКБ-10.

Врачу важно различать ситуации, в которых можно ограничиться беседой с больным, и те, когда нужно немедленно, без согласия пациента, пригласить психиатра.

Какие обстоятельства надо учитывать?

Более проста ситуация парасуицида. Когда имеются все классические обстоятельства парасуицида (прием большого количества таблеток, имеющихся в домашней аптечке, оповещение о целях такого действия, соответствующие объяснения врачу, оказывающему помощь), желателен уделить время беседе с таким пациентом, чаще всего женщиной. Проявите сочувствие, объясните пациентке парадоксальность такого способа достижения цели. Ведь, как правило, преследуемая цель лежит в области жизни, и даже добившись ее ценой смерти не удастся насладиться плодами победы — пациентка будет мертва. К тому же "нужные люди" уже напу-

ганы и обратили внимание на ее поступок, значит, можно приступать к изменению отношений, обратившись к соответствующему консультанту (семейному психотерапевту).

Сложнее, когда пациент отрицает сам прием не прописанных лекарств, хотя для врача он является очевидным, как в приведенном клиническом наблюдении. Обратимся к МКБ-10 для вычленения важных моментов такого поведения:

F68.0 Преувеличение соматической симптоматики по психологическим причинам

Соматические симптомы, соответствующие и первоначально обусловленные установленным соматическим расстройством, заболеванием или инвалидизацией, становятся преувеличенными или пролонгированными благодаря психологическому состоянию пациента. Развивается синдром направленного на привлечение внимания (истерического) поведения, который может включать дополнительные (и обычно неспецифические) жалобы несоматической природы. Из-за боли или сниженной трудоспособности больной обычно находится в состоянии дистресса и озабочен, возможно, оправданными волнениями относительно вероятности длительной или прогрессирующей инвалидизации или болевых ощущений. Мотивирующим фактором могут быть также неудовлетворенность результатами лечения или обследований или разочарование в связи с недостаточным вниманием, которое уделяется пациенту в клинических учреждениях. В некоторых случаях представляется очевидной связь мотивации с возможностью получения финансовой компенсации за несчастные случаи или травмы, но даже после успешного юридического разрешения ситуации этот синдром необязательно быстро исчезает (МКБ-10).

Эти общие указания важны для формирования представления о расстройстве. Частный случай, описанный в нашем наблюдении, будет квалифицирован как F68.1 — Умышленное вызывание или симулирование симптомов или инвалидности физического или психологического характера (поддельное нарушение).

В описании данного расстройства важным в нашем случае является следующее:

"Мотивация к такого рода поведению почти всегда носит неясный и предположительно внутренний характер, а состояние лучше всего интерпретируется как расстройство, связанное с принятием роли больного. Лица с таким типом поведения обычно обнаруживают признаки ряда других выраженных аномалий личности и взаимоотношений" (МКБ-10).

Понятно, что добиться признания в немедицинском употреблении лантуса (для нашей пациентки это наиболее вероятно, так как ее отец страдает сахарным диабетом и получает лантус, т. е. препарат доступен пациентке и вызывает описанную клиническую гипогликемию) шансов нет.

Более того, при попытке такого "обвинения" пациентка способна дать нешуточный отпор. Суть расстройства, однако, предполагает, что прекра-

вить прием лекарства — задача неотложная и трудная. Решать эту задачу должен психиатр.

Основания для того, чтобы без согласия (а, возможно, и ведома) пациентки пригласить психиатра в нашей стране изложены в "Законе о психиатрической помощи и правах граждан при ее оказании в РФ" от 02.07.92. Во-первых, согласно статье 20 Закона, "установление диагноза психического заболевания, принятие решения об оказании психиатрической помощи в недобровольном порядке либо дача заключения для рассмотрения этого вопроса являются исключительным правом врача-психиатра или комиссии врачей-психиатров". Следовательно, при подозрении на немедицинское употребление лекарств врачу следует немедленно связаться с дежурным психиатром и вызвать его к постели больного. Во-вторых, психиатр будет руководствоваться двумя из трех оснований для недобровольной госпитализации, согласно статье 29 Закона: его непосредственной опасности для себя или окружающих и существенным вредом здоровью пациента вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи.

Какова будет дальнейшая тактика в ведении пациентки — вопрос специальный, и вряд ли следует его развернуто здесь рассматривать. Единственное, что нужно пояснить, — важным является анамнез, собранный при первичном осмотре пациентки, поскольку в дальнейшем ее рассказ может существенно корректироваться в попытках диссимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 43, № 4. — С. 48—51.
2. Amiel S. A., Simonson D. C., Tamborlane W. V. et al. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 518—522.
3. Amiel S. A., Sherwin R. S., Simonson D. C. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 901—907.
4. Artavia-Loria E., Chaussian J. L., Bougneres P. F., Job J. C. // Acta Endocrinol. (Scand.). — 1986. — Vol. 279. — Suppl. — P. 275—277.
5. Benn J. J., Firth R. G. R., Sönksen P. H. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1990. — Vol. 32. — P. 769—780.
6. Bleicher S. J., Levy L. J., Zarowitz H. et al. // Clin. Res. — 1970. — Vol. 19. — P. 355.
7. Boyle P. J., Schwartz N. S., Shah S. D. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1487—1492.
8. Boyle P. J., Cryer P. E. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260. — P. E395—E402.
9. Court J. M., Dunlop M. E., Boulton T. J. C. // Arch. Dis. Childh. — 1974. — Vol. 49. — P. 63—65.
10. Cryer P. E. Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. — New York, 1997.
11. Daughaday W. H., Emanuele M. A., Brooks M. H. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1434—1440.
12. Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 797—807.
13. Fischer K. F., Lees J. A., Newman J. H. // N. Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 1245—1250.
14. Frizzell R. T., Campbell P. J., Cherrington A. D. // Diabet. Metab. Rev. — 1988. — Vol. 4. — P. 51—70.
15. Grunberger G., Weiner J. L., Silverman R. et al. // Ann. Intern. Med. — 1988. — Vol. 108. — P. 252—257.
16. Haymond M. W., Karl I., Weidon V. V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 42. — P. 846—856.
17. Hesse B., Pedersen J. T. // Acta Med. Scand. — 1973. — Vol. 193. — P. 551—552.
18. Hirata Y., Tominaga M., Ito J. I. et al. // Ann. Intern. Med. — 1974. — Vol. 81. — P. 214—218.
19. Kolaczynski J. W., Ylikahri R., Hrkonen M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 67. — P. 384—388.
20. Kollee L. A., Monnens L. A., Cefka V. et al. // Arch. Dis. Childh. — 1978. — Vol. 53. — P. 422—424.
21. Lecavalier L., Bolli G., Cryer P. et al. // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 256. — P. E844—E851.
22. Maleribi D., Liberman B., Guirno-Filho A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1988. — Vol. 28. — P. 415—422.
23. Malouf R., Brust J. C. M. // Ann. Neurol. — 1985. — Vol. 17. — P. 421—430.
24. Mitrakou A., Ryan C., Veneman T. et al. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 260. — P. E67—E74.
25. Mitrakou A., Mokan M., Ryan C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 462—465.
26. Mitrakou A., Fanelli C., Veneman T. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 834—839.
27. Olefsky S., Bailey L., Samols E. et al. // Lancet. — 1962. — Vol. 2. — P. 378—380.
28. Rizza R. A., Cryer P. E., Gerich J. E. // J. Clin. Invest. — 1979. — Vol. 64. — P. 62—71.
29. Rizza R. A., Mandarino L., Gerich J. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 54. — P. 131—138.
30. Rosenbloom A. L., Tiwary C. M. // Arch. Dis. Child. — 1972. — Vol. 47. — P. 924—926.
31. Rudman D., Moffitt S. D., Fernhoff P. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53. — P. 722—729.
32. Santiago J. V., Clarke W. L., Shah S. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 877—883.
33. Schwartz N. S., Shah S. D., Clutter W. E. et al. // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 777—781.
34. Towler D. A., Havlin C. E., Craft S. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 1791—1798.
35. Vidnes J., Oyaseater S. // Pediatr. Res. — 1977. — Vol. 11. — P. 943—949.
36. Voorhees M. L., Jakubowski A. F., MacGillivray M. H. // Pediatr. Res. — 1981. — Vol. 15. — P. 912—915.
37. Wolfsdorf J. I., Sadeghi-Nejad A., Senior B. // Metabolism. — 1983. — Vol. 32. — P. 457—462.

Поступила 25.07.05

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-008.61-089

В. Э. Ванушко¹, В. В. Фадеев², Н. В. Латкина¹, И. Р. Федак¹, Н. С. Кузнецов¹,
Г. А. Мельниченко¹, О. А. Курилова²**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА**¹ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; ²Клиника эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова

Диффузный токсический зоб — ДТЗ (болезнь Грейвса, Базедова, Пэрри или Флайяни) — наиболее распространенное заболевание среди болезней не только щитовидной железы (ЩЖ), но и всей эндокринной системы, которым страдает до 1% популяции. Как свидетельствует опыт Эндокринологического научного центра РАМН, ДТЗ является одной из основных причин обращаемости населения за эндокринологической помощью. Заболевание составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ и наиболее часто встречается в возрасте до 40 лет, причем у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин.

Этиология ДТЗ не может считаться окончательно выясненной, но в патогенезе этого заболевания ведущая роль, несомненно, принадлежит нарушениям иммунной системы. Во всех современных руководствах ДТЗ описывается в разделах, посвященных аутоиммунным заболеваниям человека. Механизм нарушения иммунной системы при ДТЗ является актуальным предметом исследований в эндокринологии, иммунологии и других медико-биологических дисциплинах. Рассмотрение накопленных к настоящему времени данных выходит за рамки нашего обзора литературы. Необходимо лишь подчеркнуть, что в роли непосредственного фактора, вызывающего характерную для ДТЗ гиперфункцию ЩЖ с гиперпродукцией тиреоидных гормонов, выступают стимулирующие аутоантитела к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [2, 32].

Уступая по тяжести и социальной значимости сахарному диабету, представляющему одну из основных проблем современной медицины, ДТЗ тем не менее сопровождается многочисленными повреждениями практически всех органов и систем, что связано с разнообразием эффектов тиреоидных гормонов. Поражение сердечно-сосудистой системы при ДТЗ [15, 25] непосредственно угрожает жизни больного и требует проведения быстрых и действенных лечебных мероприятий.

Существуют три основных метода лечения ДТЗ: консервативная терапия, лечение радиоактивным йодом и хирургическое лечение. Каждый метод имеет свои преимущества, недостатки и осложнения. Идеальная лечебная концепция при ДТЗ должна включать следующее: быстрая коррекция проявлений болезни (тиреотоксикоза), возвращение к эутиреоидному состоянию, минимизация заболеваемости и смертности, низкая стоимость.

Мнения разных исследователей относительно выбора оптимального метода лечения ДТЗ значи-

тельным образом различаются. В ходе анкетного опроса о предпочтительном методе лечения ДТЗ установлено, что терапию радиоактивным йодом выбрали 69% респондентов в США, 22% — в Европе, 22% — в Китае и 11% — в Японии [25].

D. Linos и соавт. [49], проанализировав смертность и заболеваемость, сопряженные с разными видами лечения, и отношение больных к результатам лечения, заключили, что именно хирургическая операция должна быть главным методом лечения всех форм тиреотоксикоза, включая ДТЗ. Следует упомянуть также данные различных авторов [38, 52], согласно которым радикальные методы лечения ДТЗ способствуют улучшению или стабилизации тиреоидассоциированной офтальмопатии (ТАО).

Несмотря на то что многие зарубежные клиницисты выбрали терапию ¹³¹I, другие исследователи [57, 69, 72] рекомендуют расширять показания к хирургическому лечению ДТЗ, аргументируя это тем, что хирургическое лечение — наиболее быстрый способ избавления от тиреотоксикоза; они также сообщают о достаточном количестве опытных специализированных хирургов, оперирующих с минимальным числом осложнений.

Хирургическое лечение ДТЗ и его исходы

В 1932 г. О. В. Николаев предложил оригинальную методику субтотальной субфасциальной резекции ЩЖ, основываясь на следующих ключевых моментах оперативной техники: минимальная травматизация тканей ЩЖ, возможно меньшая кровопотеря при операции, профилактика послеоперационного тиреотоксикоза как главной опасности. О. В. Николаев считал, что резекция может быть названа субтотальной лишь в том случае, если после нее остается предельно малое количество ткани ЩЖ (не более 2—6 г). Этому требованию совершенно не удовлетворяли операции, предложенные рядом авторов (Hertzler, Enderlen, Sauerbruch, Petenkofer и др.) [24].

Е. С. Драчинской рекомендована методика, которая заключается в полном удалении ЩЖ, за исключением верхнего полюса ее левой доли. Аналогичная методика с оставлением тиреоидной ткани с одной стороны претрахеально предложена Hartley и Dunhill. Положительный момент этих методик заключается в том, что при возникновении рецидива повторная операция затрагивает лишь одну

сторону, что значительно снижает риск осложнений [26, 41].

L. Andaker и соавт. сравнили различные оперативные методики и не нашли никакой разницы в исходах и частоте осложнений. Совокупная частота повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза при операции Hartley—Dunhill не превышала 2% [26]. В ретроспективном обзоре, включающем 7566 пациентов, M. Neumann и соавт. [41] установили, что частота транзитного и постоянного повреждения возвратного гортанного нерва составляла соответственно 0,2 и 0,027%.

В. О. Бондаренко описал модификацию операции при ДТЗ, которая заключается в экстирпации большей доли с перешейком и резекции контралатеральной доли ЩЖ с учетом аутоиммунного компонента — степени выраженности лимфоидной инфильтрации ЩЖ, определяемой по результатам интраоперационного цитологического исследования (в отличие от методики Hartley—Dunhill). Одним из ключевых моментов данной методики является обязательное выделение возвратных гортанных нервов и околотитовидных желез. При анализе операционных осложнений В. О. Бондаренко отметил достоверное снижение частоты повреждений возвратных гортанных нервов и гипопаратиреоза в отличие от осложнений при субтотальной субфасциальной резекции ЩЖ [4]. Также следует отметить, что в ряде исследований при сравнении частоты осложнений не выявлено достоверной разницы между субтотальной резекцией ЩЖ и тиреоидэктомией [25, 42, 56].

Принято считать, что объем оставляемой тиреоидной ткани является одним из важнейших факторов, который контролируется хирургом [1, 6]. Тем не менее операция далеко не всегда восстанавливает эутиреоидное состояние больного. В те или иные сроки после операции развивается гипотиреоз или возникает рецидив тиреотоксикоза.

По данным различных авторов [28, 31, 47], частота послеоперационного гипотиреоза (ПОГ) колеблется от 5 до 80%, а рецидив ДТЗ развивается приблизительно у 15—20% оперированных больных.

О. Alsanea и соавт. в систематическом обзоре литературы [25], анализируя мнение разных исследователей, сделали вывод, что выбор оптимального объема операции при ДТЗ зависит от нескольких факторов. Больным, у которых ДТЗ сочетается со злокачественным поражением ЩЖ или тяжелой ТАО, по всей видимости, рациональнее выполнять тиреоидэктомию. Тиреоидэктомия, или предельно-субтотальная резекция ЩЖ, показана пациентам, которые отказываются от лечения радиоактивным йодом и не желают принимать определенную вероятность рецидива заболевания и повторной операции.

По мнению многих авторов, большинству пациентов показана субтотальная резекция ЩЖ с оставлением 4—8 г тиреоидной ткани [1, 6, 18, 25]. Некоторые исследователи рекомендуют определять оптимальный объем тиреоидного остатка индивидуально, в зависимости от выраженности лимфоидной инфильтрации тиреоидной ткани [1, 4, 8, 16].

И. В. Пантелеев и соавт. сообщают, что результаты хирургического лечения ДТЗ зависят от величины тиреоидного остатка, наличия или отсутствия лимфоидной инфильтрации железы, титра антитиреоидных антител. Оптимальный объем тиреоидного остатка авторы вычисляют при помощи ускоренного морфометрического метода определения функциональной активности ЩЖ с учетом индивидуальной особенностей — возраста, длительности болезни и приема тиреостатиков. При выраженной лимфоидной инфильтрации они рекомендуют увеличивать массу тиреоидного остатка в 1,5 раза от планируемой величины. Благодаря применяемой методике авторам удалось снизить частоту ПОГ с 43,6 до 4,2% при прежних показателях рецидива (2,4%) [16].

Е. М. Трунин и соавт. в ходе исследования определили факторы риска развития рецидива тиреотоксикоза после субтотальной резекции ЩЖ. Установлено, что самый высокий показатель относительно риска рецидива тиреотоксикоза — наличие тиреоидстимулирующих антител. С учетом всех изученных факторов точность прогноза рецидива составила примерно 80%. Предложенный метод рекомендован для применения в клинической практике с целью выделения группы риска рецидива ДТЗ и последующего проведения активной диспансеризации данных больных после операции [21].

Оставление более 8 г ткани ЩЖ уменьшает риск развития ПОГ, но увеличивает вероятность сохранения симптомов тиреотоксикоза или рецидива ДТЗ, однако, по некоторым данным, даже при оставлении 10 г ткани отмечается явный гипотиреоз почти у 20% больных. Это состояние регистрировалось через 1,5 года после операции. Частота же субклинического ПОГ в таких условиях достигала 50% [31]. По данным других авторов, ПОГ при остатке 10 г ткани выявляется в меньшем проценте случаев [13], но при этом за 4-летний период наблюдений резко возросла частота рецидива тиреотоксикоза [28]. По сообщению E. L. Cusick и соавт., тиреоидный остаток более 8 г приводит к рецидиву примерно у 15% больных [30]. У детей объем остаточной тиреоидной ткани должен быть менее 3 г, потому что вероятность рецидива у них выше [66]. В случае оставления ткани массой менее 3 г риск рецидива, вероятно, составит 2—10%, а вероятность развития ПОГ — 40% [42].

Частота рецидивов ДТЗ возрастает с увеличением срока наблюдения, но в большинстве случаев (около 60%) они возникают в первые годы после операции. По сообщению D. Sugrue и соавт., 8% случаев рецидива развились в период от 21 года до 30 лет после операции, а 16% — более чем через 30 лет [68].

Е. Bradley и соавт., анализируя данные различных исследований, пришли к заключению об отсутствии зависимости между массой остатка тиреоидной ткани и частотой рецидивов ДТЗ [28]. При одной и той же массе остатка (6 г) частота рецидивов в течение первых 5 лет колебалась от 3,2 до 14%. Даже при остатках меньшей массы рецидивы отмечены в 7% случаев [30, 47, 58]. В работе B. Winsa и соавт. [75] показано, что у лиц с рецидивом ДТЗ масса остатка была меньше, чем у находив-

шихся в эутиреоидном состоянии. E. Cusick и соавт. не наблюдали различия в частоте рецидивов у своих больных с массой остатка от 5 до 10 г [30]. В то же время существуют данные о корреляции вероятности рецидива тиреотоксикоза с массой остатка ЩЖ [46]. Согласно M. Makiuchi, при массе остатка более 21 г, 20—11 г и менее 10 г частота рецидивов составила 67, 16 и 7% соответственно [51].

Как отмечено выше, в проанализированной литературе существуют противоречивые данные о частоте ПОГ после субтотальной резекции ЩЖ. На наш взгляд, подобные достаточно противоречивые результаты могли быть обусловлены указанными ниже причинами (как объективными, так и субъективными).

Субъективное определение массы (объема) тиреоидного остатка. Малый объем остаточной тиреоидной ткани (менее 3—4 г) приводит к высокой частоте ПОГ (более 50%) [13, 23, 56, 67]. В. Г. Беляева и соавт. провели исследование, сравнивая массу тиреоидного остатка, определенную при ультразвуковом исследовании (УЗИ), с данными протокола оперативного вмешательства. Установлено, что величина массы остатка, определенная во время операции, и величина, вычисленная во время контрольного УЗИ, с примерно равным отклонением различаются на 30% как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. По мнению авторов, это обусловлено, скорее, ошибкой в оценке массы оставляемой ткани оперирующим хирургом, чем изменением ее под действием АТ-рТТГ [3], что совпадает с мнением некоторых зарубежных исследователей [39]. В ряде работ массу остатка указывают в проценте от массы ЩЖ [68], а поскольку ее масса и размеры у разных больных значительно варьируют, один и тот же объем оставленной ткани может означать разную ее массу.

Продолжение аутоиммунных процессов в тиреоидном остатке. В некоторых исследованиях, посвященных изучению отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения ДТЗ, установлено, что функциональное состояние тиреоидного остатка после операции не зависело от его объема [17]. При одинаковом объеме тиреоидного остатка в одних наблюдениях был выявлен гипотиреоз, в других — рецидив тиреотоксикоза [3]. Существует мнение, что ПОГ как естественное продолжение болезни в тиреоидном остатке развивается не менее чем у 0,7% пациентов в год; ПОГ также отмечается через много лет после успешного консервативного лечения [76].

Несмотря на четкие и общепризнанные критерии диагностики гипотиреоза [22, 44], в большинстве работ отечественных авторов, посвященных изучению отдаленных результатов хирургического лечения ДТЗ, эти критерии не указаны. Г. И. Лукомский и соавт. [14] сообщают, что частота ПОГ, по данным литературы, варьирует от 25 до 75%. Такое разногласие объясняется различной трактовкой гипотиреоза. Одни авторы учитывают только тяжелые клинические формы; естественно, процент ПОГ у них небольшой; другие учитывают все клинические и субклинические формы гипотиреоза, основываясь на изучении уровня ТТГ. В. Г. Аристархов и соавт. [1] сообщают, что на основе клинической

симптоматики ПОГ удается выявить у 5—10% больных, методом определения уровня тиреоидных гормонов — у 10—15%, а при помощи определения уровня ТТГ — у 62%. В исследованиях И. Р. Федак и соавт. [23] получены данные, что исходом оперативного лечения ДТЗ в 68% случаев является гипотиреоз, который у 76% пациентов развивается в течение первого года после субтотальной резекции ЩЖ.

Обобщая сказанное выше можно заключить, что ПОГ, как и рецидив тиреотоксикоза, большинство хирургов расценивают как осложнение хирургического лечения ДТЗ. Рецидив ДТЗ встречается гораздо реже, чем ПОГ, тем не менее он создает серьезные проблемы как для больного, так и для хирурга, значительно затрудняя повторную операцию из-за развивающегося рубцового процесса. Частота операционных осложнений увеличивается в 7—10 раз [24].

Генетические и иммунологические аспекты ДТЗ

Среди факторов, от которых в определенной степени может зависеть исход хирургического лечения ДТЗ, в первую очередь следует отметить особенности патогенеза и клинического течения заболевания. Не исключено также, что в значительной степени исходы лечения обусловлены генетическими и иммунологическими особенностями организма.

В работе Н. И. Полозковой [19] показано, что среди основных клинических критериев манифестных форм ДТЗ наибольшую прогностическую ценность в отношении исхода лечения имеет не только выраженность тиреотоксикоза, но и наличие у больных определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости. В работе И. И. Дедова и соавт. [7] показано, что наибольший риск развития ПОГ (у больных ДТЗ с отягощенной по тиреоидной патологии наследственностью) имеют носители антигенов HLA-A1 и B15, тогда как риск рецидива ДТЗ наиболее высок у молодых больных с большими размерами ЩЖ и носительством антигенов HLA-DR3, DR1, B8 и B5. По данным S. Ratanachaiyavong и соавт. [63], рецидивирующий ДТЗ ассоциирован с DQ A2-U (гаплотип DXA).

Как свидетельствуют данные Е. М. Трунина и соавт. [21], полученные при анализе тиреоидного статуса у 232 женщин в возрасте 25—45 лет (с длительностью заболевания до операции до 3 лет) через 2 года после субтотальной резекции ЩЖ по поводу ДТЗ, относительный риск развития рецидива тиреотоксикоза при наличии антигена HLA-B8 составил 2,8; при наличии антигена 1A-DR3 — 3,5 и при наличии обоих антигенов — 4,6.

По данным А. П. Калинина и Т. С. Камыниной, у пациентов с послеоперационным рецидивом ДТЗ отмечено повышение распространенности носительства HLA-B-41, DR1, DR2 [9, 10]. Установлено, что развитие ПОГ не обнаруживало статистически значимой зависимости от присутствия этих антигенов [9, 10, 19, 53, 63].

Значение антигенов HLA как предикторов исходов лечения ДТЗ ограничивается по меньшей мере двумя обстоятельствами. Во-первых, в разных

популяциях предрасположенность к развитию ДТЗ, а также к тому или иному исходу его лечения может быть связана с разными генами [20]; во-вторых, тип наследования аутоиммунных заболеваний ЩЖ, по-видимому, не связан с генами главного комплекса гистосовместимости [64, 65]. Кроме того, успехи в изучении патофизиологии ДТЗ позволяют в настоящее время использовать для прогноза эффективности лечебных мероприятий показатели, играющие более значимую роль в патогенезе заболевания.

Известно, что непосредственным пусковым фактором в возникновении ДТЗ являются АТ-рТТГ, расположенному на базальной мембране тиреоцитов. Взаимодействуя с рецепторами, подобно самому ТТГ, эти антитела и обуславливают стимуляцию функции ЩЖ, а также, по всей вероятности, и ее диффузную гиперплазию, хотя также нельзя исключить роли специфических ростстимулирующих антител в этом процессе. Причина появления АТ-рТТГ в сыворотке крови больных до конца не выяснена. Предполагается, что основное значение имеет генетическая "слабость" специфического клона Т-супрессоров, в результате которой реакция антигенспецифических Т-хелперов не встречает адекватного противодействия, как это имеет место у здоровых лиц [71, 74]. В связи с этим в отдельных исследованиях [5, 21] произведена попытка оценить роль исходного соотношения субпопуляций лимфоцитов в определении послеоперационного тиреоидного статуса больных. Оказалось, что при соотношении Т-хелперов к Т-супрессорам, превышающем 2, показатель относительного риска рецидива тиреотоксикоза после хирургического лечения ДТЗ составляет 2,01. Ограниченное значение этих данных связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, в настоящее время достаточно сложно идентифицировать именно супрессорную субпопуляцию Т-лимфоцитов, поскольку широко используемые поверхностные маркеры этих клеток не позволяют дифференцировать собственно супрессорные и цитотоксические их клоны [73]. Во-вторых, в подобных исследованиях определяется численность общих, а не специфических Т-супрессоров, дефициту которых принадлежит ведущая роль в появлении АТ-рТТГ. Понятно, что в поисках факторов патогенеза, которые могут иметь прогностическое значение, рациональнее ориентироваться на конечное звено патогенетического процесса, т. е. на активность самих АТ-рТТГ, а не на гипотетические механизмы их появления и персистенции в сыворотке крови.

Действительно, неоднократно сообщалось, что сохранение высокого уровня АТ-рТТГ после операции (равно как и при консервативной терапии) по поводу ДТЗ предрасполагает к развитию рецидива тиреотоксикоза [40, 57, 60, 75]. Рецидивы зарегистрированы только у больных с повышенными уровнями так называемых ТВИ (thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins), в состав которых входят как стимулирующие, так и другие АТ-рТТГ [46]. Сохраняющийся высокий уровень АТ-рТТГ может стимулировать остаток тиреоидной ткани, обуславливая его гиперплазию и рецидив ДТЗ. Низкий уровень АТ-рТТГ или их исчезновение по-

сле операции ассоциируется с малой вероятностью рецидива [75]. J. Tatakaи и соавт. основывают прогноз рецидива именно на присутствии ТВИ, хотя, по данным этих авторов, вероятность такого прогноза составляет всего 42% [5].

U. Feldt-Rasmussen и соавт. [36] выполнили метаанализ данных о роли АТ-рТТГ в определении исхода лечения ДТЗ (хотя в данном случае анализировались результаты консервативной терапии, а не операции). Рассматривались публикации, объединяющие более 1500 больных. По суммарным данным риск рецидива ДТЗ в течение 1 года после окончания терапии у больных с наличием таких антител оказался на 65% выше, чем у больных, у которых ТВИ к концу лечения не определялись. По данным E. M. Трунина и соавт. [21], именно повышенный уровень АТ-рТТГ в сыворотке больных ДТЗ перед операцией ассоциировался с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза. Показатель относительного риска рецидива при исходно высоком уровне этих иммуноглобулинов превышал 19. Комплексное определение трех показателей (наличия ТВИ, антигенов HLA-B8 и HLA-DR3 и высокого соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров) позволяло повысить точность прогноза рецидива заболевания до 80% (хотя, как уже отмечалось, последние два показателя не слишком сказываются на общей точности прогноза). Аналогичные результаты получены в работе П. С. Ветшева и соавт. [6].

Признавая центральную роль АТ-рТТГ в патогенезе ДТЗ, не следует забывать о том, что, как всякое аутоиммунное заболевание, ДТЗ характеризуется поликлональной активацией антителогенеза. Иными словами, в сыворотке больных обнаруживаются антитела не только к рТТГ, но и к другим тиреоидным и даже нетиреоидным антигенам [12]. Применительно к состоянию ЩЖ это имеет особое значение, поскольку часто появляющиеся при ДТЗ антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) могли бы обладать функциональными эффектами.

Особенность АТ-ТПО заключается в том, что они фиксируют комплемент и тем самым способны лизировать тиреоциты. Кроме того, роль АТ-ТПО не ограничивается лизисом тиреоцитов, но распространяется и на их функцию. Изменение ТПО под влиянием АТ-ТПО, по всей вероятности, может способствовать развитию гипотиреоза [55]. Действительно, гипотиреоз является закономерным исходом хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), для которого характерен высокий уровень АТ-ТПО [11]. Что же касается АТ-ТГ, то они не фиксируют комплемент и не обладают цитотоксическим действием [71]. Однако было показано, что пассивная иммунизация экспериментальных животных антисывороткой к тиреоглобулину или имплантация им гибридомы, секретирующей АТ-ТГ, приводит к развитию тиреоидита с последующим гипотиреозом [77]. Также установлено, что АТ-ТГ обладают протеолитической активностью и при инкубации с ТГ расщепляют его на мелкие фрагменты [48]. Попадая в тиреоидные фолликулы, протеолитически активные АТ-ТГ могут расщеплять ТГ и тем самым препятствовать действию на

него ТПО, распознающую лишь нативные молекулы этого белка. Следствием этого могло быть снижение синтеза тиреоидных гормонов с развитием гипотиреоза.

Известно, что присутствие классических анти-тиреоидных аутоантител особенно характерно для ХАИТ. Однако эти антитела в достаточной высокой титрах нередко обнаруживаются в сыворотке крови больных ДТЗ [11]. Является ли это следствием поликлональной активации антителогенеза при ДТЗ неизвестно. Но хорошо известно, что ДТЗ может протекать одновременно с ХАИТ [35]. Морфологические признаки ХАИТ присутствуют почти у 1/3 больных ДТЗ [35]. В таких случаях (при исходно высоком уровне классических анти-тиреоидных антител) продолжающийся в культуре аутоиммунный процесс мог бы снижать ее функциональную активность, способствуя развитию ПОГ.

Помимо уровня классических анти-тиреоидных аутоантител, о деструктивных изменениях в ткани ЩЖ может свидетельствовать и степень ее лимфоидной инфильтрации. В большинстве работ показано, что между степенью лимфоидной инфильтрации ЩЖ и вероятностью рецидива ДТЗ существует обратная корреляция [1, 4, 16, 45, 58–60]. Вместе с тем есть сообщения, согласно которым рецидивы ДТЗ были выявлены и при высокой степени лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ [46]. Таким образом, анализ вероятности того или иного исхода хирургического лечения ДТЗ требует не только учета присутствия в сыворотке крови больного различных анти-тиреоидных антител, но и оценки морфологических особенностей процесса в тиреоидной ткани по результатам дооперационной пункции или интраоперационного морфологического исследования удаленной ткани ЩЖ.

Фактором, который может влиять на исход хирургического лечения ДТЗ, является наличие у больного ТАО. Истинная распространенность ТАО среди больных ДТЗ неизвестна. Оценки зависят главным образом от методов диагностики. УЗИ, КТ или МРТ выявляют утолщение глазных мышц у 70–90% больных ДТЗ [34, 37, 70]. Механизмы связи ДТЗ с ТАО — давняя и далеко не решенная проблема, хотя аутоиммунный генез обоих заболеваний не вызывает сомнений [27, 73]. Остается неясной не только природа первичного антигена (антигенов), но даже тканевая его локализация [33, 50]. Некоторые авторы развитие ТАО при ДТЗ объясняют тем, что антигены орбитальных тканей обладают общими эпитопами с тиреоидными антигенами [43, 50, 54].

Наконец, определенное прогностическое значение могут иметь такие параметры, как, например, возраст, в котором произошла манифестация заболевания, пол больных, а также клинические особенности течения ДТЗ (длительность заболевания до операции, тяжесть симптоматики, размеры зоба, предоперационный уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови и др.). В частности, существует мнение, что рецидивы тиреотоксикоза чаще встречаются у молодых пациентов (особенно моложе 20 лет) [60], хотя с этим согласны не все авторы [35].

Подводя итог анализу данной литературы, можно заключить, что патогенетические факторы ДТЗ,

включая генетические и иммунологические особенности его проявления и течения, имеют гораздо большее значение в качестве детерминант исходов хирургического лечения этого заболевания, чем масса тиреоидной ткани, оставляемой в процессе операции.

Послеоперационный гипотиреоз

Гипотиреоз — первое эндокринное заболевание, при котором стали использовать заместительную терапию. До середины XX века лечение гипотиреоза состояло в назначении пациентам экстрактов ЩЖ животных. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечивать стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Здесь хотелось бы сделать акцент на одном важном положении, которое, на наш взгляд, продолжает определять подходы к патологии ЩЖ в нашей стране. Дело в том, что большая часть представлений, которые сейчас рассматриваются как традиционные, формировались в период, когда еще не было препаратов левотироксина (L-T₄).

Современные точно дозированные синтетические препараты L-T₄ по структуре не отличаются от тироксина человека и позволяют легко и эффективно поддерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема всего 1 раз в день. Наряду с другими эндокринными заболеваниями, требующими хронической заместительной терапии (сахарный диабет 1-го типа, надпочечниковая недостаточность, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз и др.), терапия L-T₄ при гипотиреозе справедливо считается "золотым" стандартом по нескольким причинам [22]:

- 1) простота диагностики гипотиреоза (в большинстве случаев достаточно одного только определения уровня ТТГ);
- 2) единственной жизненно важной функцией ЩЖ является продукция тиреоидных гормонов;
- 3) суточный ритм секреции у тиреоидных гормонов практически отсутствует (вариация ото дня ко дню менее 15%), поэтому ежедневный прием L-T₄ в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию;
- 4) стабильность потребности организма в тиреоидных гормонах (редкими ситуациями, в которых требуется изменение подобранной дозы L-T₄, являются выраженная динамика массы тела, беременность и параллельное назначение некоторых лекарственных препаратов);
- 5) высокая биодоступность L-T₄ при пероральном приеме;
- 6) длительный период полужизни L-T₄ в плазме (около 7 сут);
- 7) наличие точного критерия (уровень ТТГ), который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2–3 мес);
- 8) относительно низкая стоимость препаратов L-T₄;
- 9) качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию

L-T₄, практически не отличается от такового лиц без гипотиреоза.

Последнее положение получило подтверждение как многолетней клинической практикой, так и длительными проспективными исследованиями. В 12-летнее (1968—1981) популяционное исследование К. Peterson и соавт. [62] были включены 1462 женщины среднего возраста, из которых 29 в течение 1—28 лет получали заместительную терапию L-T₄ по поводу гипотиреоза. В исследовании при помощи анкетирования оценивали риск развития инфаркта миокарда, сахарного диабета, инсульта, рака и смерти от любой причины, а также качество жизни. В итоге было показано, что продолжительность и качество жизни, а также риск развития основных заболеваний, определяющих эти показатели, не отличались у женщин с гипотиреозом, получавших терапию L-T₄, от таковых у женщин контрольной группы ($n = 968$).

В контексте обсуждения хотелось бы привести данные о том, как выполняют пациенты с гипотиреозом рекомендации по приему L-T₄. В популяционном исследовании J. Parle и соавт. [61] изучалась база данных 18 944 пациентов одной из областей Великобритании; среди зарегистрированных пациентов 146 (0,8%) получали L-T₄, из них 134 по поводу первичного гипотиреоза. Из последней группы откликнулись на вызов 97 пациентов, у которых оценили уровень ТТГ крови. Выявлено, что уровень ТТГ отличался от нормы у 48% больных, при этом в 27% случаев он был повышен, а в 21% — понижен. В полной мере обвинять пациентов в низкой комплаентности (готовности адекватно и четко выполнять все назначения врача) здесь не приходится, поскольку было доказано, что уровень ТТГ напрямую зависел от дозы L-T₄, которую назначил пациенту врач. Так, уровень ТТГ выше нормы отмечен у 47% больных, которым назначалось менее 100 мкг L-T₄ в день, а ниже нормы — у 24% больных. По данным колорадского исследования, среди получающих L-T₄ 1525 пациентов у 17,6% наблюдался субклинический гипотиреоз, у 0,7% — явный гипотиреоз [29].

Принципы заместительной терапии гипотиреоза хорошо известны и подробно обсуждаются во многих руководствах [22].

Заключение

Анализ динамики антитиреоидных аутоантител может служить важным фактором прогноза эффективности консервативной терапии ДТЗ и одним из критериев отбора пациентов для хирургического лечения.

На сегодняшний день с учетом развития медицинской науки патогенетически, анатомически и физиологически обоснована операция, исходом которой является гипотиреоз — предельно-субтотальная резекция ЩЖ, или тиреоидэктомия. Учитывая сложные механизмы патогенеза ДТЗ, разработка возможности сохранения части ЩЖ является бесперспективным направлением в дальнейшем развитии хирургии этого заболевания. Применение современных оперативных методик с выделением

возвратных гортанных нервов и околотитовидных желез не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений. ПОГ является единственным предсказуемым по клиническому течению исходом хирургического лечения ДТЗ, который достаточно легко компенсируется и не приводит к существенному снижению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархов В. Г., Кириллов Ю. Б., Пантелеев И. В., Воронина Т. А. // Материалы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 29—32.
2. Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — Т. 32, № 6. — С. 35—40.
3. Беляева Л. В., Кучер В. В., Бен-Мульди Р. Р. и др. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 22—25.
4. Бондаренко В. О. // Хирургия. — 2001. — № 6. — С. 4—7.
5. Бубнов А. Н., Носова Л. Г., Потин В. В. и др. // Тезисы докладов II Всероссийского съезда эндокринологов. — Челябинск, 1991. — С. 222—223.
6. Ветшев П. С., Балаболкин М. И., Петушина Н. А. и др. // Материалы VIII (X) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Казань, 1999. — С. 82—84.
7. Дедов И. И., Полозкова Н. И., Полянская И. С., Ефунди С. С. // Пробл. эндокринологии. — 1991. — № 1. — С. 4—5.
8. Заривчацкий М. Ф., Блинов С. А., Денисов С. А., Иоанов С. И. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 95—100.
9. Калинин А. П., Камынина Т. С., Зарецкая Ю. М. и др. // Тер. арх. — 1993. — Т. 65, № 3. — С. 81—85.
10. Камынина Т. С. Клинико-генетические аспекты диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
11. Кандрор В. И., Крюкова И. В., Кеда Ю. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, № 3. — С. 25—30.
12. Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Виотченко С. Л. и др. // Вестн. РАМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
13. Латкина Н. В. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
14. Лукацкий Г. И., Шудутко А. М., Паталова А. Р., Семинов В. И. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 146—148.
15. Мельниченко Г. А., Петрова Н. Д. // Клиническая фармакология и терапия. — 1997. — № 6. — С. 60—65.
16. Пантелеев И. В. Морфофункциональное обоснование объема резекции щитовидной железы при диффузном токсическом зобе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Рязань, 1996.
17. Петрова Н. Д., Хомякова В. Н., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 12—18.
18. Плешков В. Г., Тимофеев Ю. И., Барсуков А. Н. и др. // Материалы VI (VIII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Саранск, 1997. — С. 209—212.
19. Полозкова Н. И. Клинико-лабораторные, гормональные и иммуногенетические критерии выбора методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
20. Рассолюцкий Б. Л., Киселева Т. П., Камынина Т. С. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 200—203.
21. Трунин Е. М., Кузьмичев А. С., Зубарева Т. С. и др. // Материалы VII (IX) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Липецк, 1998. — С. 240—242.
22. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
23. Федак И. Р., Герасимов Г. А., Кузнецов Н. С., Шаталова Л. Д. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 2. — С. 28—30.
24. Хакин И. Б., Николаев О. В. Болезни щитовидной железы. — М., 1961.