

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4. 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. Четчина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. И. Луковская*

Сдано в набор 07.04.2006.
Подписано в печать 02.06.2006.
Формат 60 × 88^{1/8}
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 10,04.
Заказ 858.

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. № 4. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2006

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 52

июль—август

4 • 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.
КАНДРОР 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)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА 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

<i>Новицкий В. В., Кравец Е. Б., Колосова М. В., Степовая Е. А., Юрченко Е. В., Кошечев Т. Ю.</i> Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей.	3
<i>Метревели Д. С., Сулханишвили М. З., Маргвелашвили М. З.</i> Распространенность ретинопатии среди больных сахарным диабетом 2-го типа.	6
<i>Ушакова О. В., Шапиро И. А.</i> Фармакоэкономическое обоснование перевода больных сахарным диабетом 1-го типа на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®).	9
<i>Герасимов Г. А., Иванова Л., Назаров А., Назаров Ч., Оразов А., Тураева Ш., Хасанова Д.</i> Устранение дефицита йода в питании населения Туркменистана путем всеобщего йодирования пищевой поваренной соли: результаты национального репрезентативного исследования 2004 г.	13
<i>Марова Е. И., Арапова С. Д., Трунин Ю. К., Колесникова Г. С.</i> Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко—Кушинга.	16
<i>Семичева Т. В., Горельшев С. К.</i> Гамартомы гипоталамуса у детей.	21
<i>Ширяева Т. Ю., Фофанова О. В., Удалова Н. В., Медведева Н. А.</i> Эффективность и безопасность заместительной терапии препаратом гормона роста "Сайзен" в новой форме выпуска.	28
<i>Сундлова Л. А., Храмова Е. Б., Макарова О. Б., Южакова Н. Ю., Баркова Т. В., Михальчук В. В.</i> Результаты неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников.	31
<i>Иловайская И. А., Молитвословова Н. Н., Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Арапова С. Д., Астафьева Л. И., Кадашев Б. А., Мельниченко Г. А.</i> Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения сандостатина ЛАР.	34
В помощь практическому врачу	
<i>Трошина Е. А., Платонова Н. М.</i> Современные стандарты эпидемиологических исследований в тиреологии.	39
Заметки из практики	
<i>Бабарина М. Б., Комишлова К. А., Сморок В. Н., Кузнецов Н. С., Рожинская Л. Я.</i> Скрытая форма феохромоцитомы надпочечника.	43
Обзоры	
<i>Бондарь И. А., Климонтов В. В.</i> Роль дисфункций клубочковых клеток в развитии диабетической нефропатии.	45
<i>Галкина Н. В., Мазурина Н. В., Трошина Е. А.</i> Диффузный эутиреоидный зоб (эпидемиология, этиология и патогенез, роль генетических факторов в развитии, лечение).	49
Юбилей	
<i>Кандрор В. И.</i> (к 75-летию со дня рождения).	56

CONTENTS

Clinical Endocrinology

<i>Novitsky V. V., Kravets Ye. B., Kolosova M. V., Steповaya Ye. A., Yurchenko Ye. V., Koshevets T. Yu.</i> The lipid spectrum of erythrocytic membranes in children with diabetes mellitus	3
<i>Metreveli D. S., Sulkhaniashvili M. Z., Margvelashvili M. Z.</i> Prevalence of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus	6
<i>Ushakova O. V., Shapiro I. A.</i> Pharmacoeconomical rationale for switching of patients with type 1 diabetes mellitus to the short-acting insulin analogue Aspart (Novorapid®)	9
<i>Gerashimov G. A., Ivanova L., Nazarov A., Nazarov Ch., Orasov A., Turayeva Sh., Khasanova D.</i> Prevention of iodine deficiency in the nutrition of the population of Turkmenistan through general table salt iodination: results of the nationwide representative study	13
<i>Marova Ye. I., Arapova S. D., Trunin Yu. K., Kolesnikova G. S.</i> Early and late results of neurosurgical treatment with Itsenko-Cushing disease	16
<i>Semicheva T. V., Gorelyshev S. K.</i> Hypothalamic hamartoma in children	21
<i>Shiryayeva T. Yu., Fofanova O. V., Udalova N. V., Medvedeva N. A.</i> Effectiveness and safety of replacement treatment with the growth hormone drug Saizen in a new formulation	28
<i>Sundlova L. A., Khramova Ye. B., Makarova O. B., Yuzhakova N. Yu., Barkova T. V., Mikhaltchuk V. V.</i> Results of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia	31
<i>Ilovaikaya I. A., Molivoslovova N. N., Marova Ye. I., Dzeranova L. K., Arapova S. D., Astafyeva L. I., Kadashev B. A., Melnichenko G. A.</i> Drug treatment for acromegaly: results of long-term use of Sandostatin LAR	34
Guidelines for the Practitioner	
<i>Troshina Ye. A., Platonova N. M.</i> Present-day standards for epidemiological studies in thyroidology	39
Clinical Notes	
<i>Babarina M. B., Komshilova K. A., Smorshok V. N., Kuznetsov N. S., Rozhinskaya L. Ya.</i> Latent adrenal pheochromocytoma	43
Reviews	
<i>Bondar I. A., Klimontov V. V.</i> A role of glomerular cell dysfunction in the development of diabetic nephropathy	45
<i>Galkina N. V., Mazurina N. V., Troshina Ye. A.</i> Diffuse euthyroid goiter: epidemiology, etiology and pathogenesis, a role of genetic factors in its development, and treatment	49
Anniversaries	
<i>Kandror V. I.</i> (on the occasion of his 75th birthday)	56

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-053.2-092-0851-07:616.153.915

В. В. Новицкий, Е. Б. Кравец, М. В. Колосова, Е. А. Степовая, Е. В. Юрченко,
Т. Ю. КощевецЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Целью настоящего исследования явилось изучение липидного спектра мембран эритроцитов и сыворотки крови у детей и подростков с сахарным диабетом (СД) 1-го типа на фоне патогенетической терапии в зависимости от стажа заболевания, тяжести течения, наличия сосудистых осложнений.

Обследовано 99 пациентов с СД 1-го типа и 40 здоровых детей аналогичного возраста. Пациенты находились на базис-болюсном режиме инсулинотерапии.

Установлено, что течение СД 1-го типа у детей сопровождается не только нарушениями липидного обмена сыворотки крови атерогенного характера (повышение общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности), но и нарушениями липидного спектра мембран эритроцитов (снижение содержания общих липидов и фракции фосфатидилхолина (ФХ) при повышении уровня фракций лизофосфатидилхолина и фосфатидилинозита; увеличение содержания насыщенных и снижение уровня ненасыщенных жирных кислот во фракциях ФХ и фосфатидилэтаноламина; повышение микровязкости глубоких и модификацией наружных слоев мембран). Проведение комплексной базисной терапии не сопровождалось полной нормализацией изучаемых параметров липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов при СД, осложненном микроангиопатиями, что требует оптимизации традиционных терапевтических схем.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа у детей и подростков, липидный спектр мембран эритроцитов, липидный спектр сыворотки крови, патогенетическая терапия.

The present study was undertaken to examine the lipid spectrum of erythrocytic membranes and serum in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM-1) during pathogenetic therapy in relation to the duration of the disease, its severity, and the presence of vascular events.

Ninety-nine patients with DM-1 and 40 healthy children of the same age were examined. The patients were on basic bolus insulin therapy.

In children, DM-1 was ascertained to be accompanied by not only atherogenic serum lipid metabolic disturbances (the elevated levels of total cholesterol, triglycerides, low- and very low-density lipoprotein cholesterol), but also by the impaired lipid spectrum of erythrocytic membranes (reductions in the level of total lipids and the fraction of phosphatidylcholine (PC) with an increase in the level of fractions of lysophosphatidylcholine and phosphatidylinositol; elevated levels of saturated fatty acids and decreased levels of unsaturated fatty acids in the fractions of PC and phosphatidylethanolamine; the enhanced microviscosity of deep membranous layers and the modified outer membranous ones). Complex basic therapy resulted in incomplete normalization of the study parameters of the lipid spectrum of serum and erythrocytic membranes in DM complicated by microangiopathies, which requires optimization of conventional therapeutic regimens.

Key words: type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, erythrocytic membranous lipid spectrum, serum lipid spectrum, pathogenetic therapy.

Несмотря на успехи в диабетологии, особенно в последние годы, сахарный диабет (СД) 1-го типа (СД1) остается одним из приоритетных заболеваний, социальная и медицинская значимость которых очевидна. Основной причиной инвалидизации и летальности при СД являются сосудистые осложнения, главная роль в патогенезе которых принадлежит гипергликемии и ее метаболическим эффектам: усилению аутоокисления глюкозы, образованию конечных продуктов гликозилирования, активации процессов перекисного окисления липидов, повышению уровня свободных радикалов. При развитии диабетических микроангиопатий отмечаются заинтересованность практически всех звеньев микроциркуляции, активация процессов свертывания крови, имеют место существенные изменения агрегационной способности эритроцитов и их структурно-метаболического статуса, в частности липидного спектра мембран. Известно, что, участвуя в организации липидного бислоя, липиды осуществляют поддержание конформации мембран-

ных ферментов, контролируют взаимодействие между субъединицами внутри олигомерных комплексов, обладая молекулярной памятью, что позволяет многим краткосрочным событиям, протекающим в липидном бислое, влиять на долговременные параметры его функционирования. Липидный бислой, являющийся основной структурной единицей биологической мембраны, обладает одновременно и текучестью, и упорядоченностью, в связи с чем в мембране осуществляются взаимодействия ближнего и дальнего порядка [1, 3, 5, 6, 8—10, 13, 19]. В связи с вышеизложенным представляется весьма целесообразным изучение липидного спектра мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с СД1, так как необходим поиск новых схем лечения, направленных на предупреждение развития сосудистых осложнений [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение липидного спектра мембран эритроцитов и сыворотки крови у детей и подростков с СД1 на фоне патогенетической терапии в зависимости от стажа

заболевания, тяжести течения, наличия сосудистых осложнений.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе эндокринологического отделения детской городской больницы № 1 Томска. Под наблюдением находилось 99 пациентов в возрасте от 5 до 15 лет с СД1 и 40 здоровых детей аналогичного возраста (группа контроля). Обследование в стационаре включало проведение общеклинических методов исследования, определение степени метаболического контроля СД, оценку физического и полового развития, скрининг специфических осложнений диабета. Оценку физического развития проводили на основании анализа показателей длины и массы тела с использованием перцентильных таблиц с пересчетом SDS роста. Для оценки полового развития использовали классификацию Tanner (1968). Компенсацию СД оценивали по уровню гликированного гемоглобина, гликемии натощак и показателю постпрандиальной гликемии. Доклиническую диагностику нефропатии проводили с использованием наборов фирмы "Randox" иммунотурбидиметрическим методом. Тест считался положительным, если концентрация альбумина в моче превышала 30 мг/л. Скрининг диабетической ретинопатии проводили с помощью исследования глазного дна методом прямой офтальмоскопии. Все пациенты находились на базис-болюсном режиме инсулинотерапии.

Изучение липидного спектра сыворотки крови, включающее определение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), проводили ферментативным методом с использованием наборов "Bioson" (Германия) на автоанализаторе FP-900 ("Lab. Systems", Финляндия). Липидный экстракт мембран эритроцитов получали по методу J. Folch и соавт. [20]. Содержание общих липидов (ОЛ) в мембранах эритроцитов определяли методом Bloog (1947) и Bragdon (1951) [2]. Спектр липидов мембран эритроцитов (общие фосфолипиды — ОФЛ, ХС, ТГ, эфиры ХС — ЭХС) оценивали методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Sorbfil" (Россия). Определение содержания фракции фосфолипидов в мембранах эритроцитов (лизофосфатидилхолин — ЛФХ, фосфатидилинозиты — ФИ, сфингомиелин — СФМ, фосфатидилхолин — ФХ, фосфатидилсерин — ФС, фосфатидилэтанолламин — ФЭА, полиглицерофосфаты — ПГФ, фосфатидные кислоты — ФК) осуществляли в системе хлороформ:метанол:вода на пластинках Silufol UV 254 (Чехия) [12]. Идентификацию фракции фосфолипидов проводили с использованием стандартов фирмы "Sigma" (США) и качественных реакций. Определение жирнокислотного спектра фракций липидов крови [7] проводили на газо-жидкостном хроматографе "Tracor 540" (США). Полученные в результате газо-жидкостной хроматографии пики отдельных жирных кислот идентифицировали с помощью индивидуальных метиловых эфиров жирных кислот и их стандартных смесей фирмы "Sigma". Измерение собствен-

ной флюоресценции теней эритроцитов и флюоресценции зондов, находящихся в мембранах эритроцитов, проводили на спектрофлюориметре "Hitachi" MPF-4; в качестве флюорофора использован пирен [4].

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием *t*-критерия Стьюдента в случаях, когда распределения подчинялись нормальному закону, и с использованием непараметрических критериев в случаях отклонения распределений от нормального.

Результаты и их обсуждение

Все дети поступали в отделение в фазе клинικο-метаболической декомпенсации без кетоза (56 человек) и фазе кетоацидоза (31 человек) или кетоацидотической комы (12 человек). Отставание в физическом развитии отмечено у 37 (37,7%) детей, при этом чаще отставание в росте регистрировалось у мальчиков (18 пациентов). Вероятность регистрации отставания в росте возрастала с давностью патологического процесса. Рост менее 3 перцентилей был у 8 мальчиков. Коэффициент стандартного отклонения роста к хронологическому возрасту составил $2,14 \pm 0,06$. Задержка полового развития имела место у 20 (26,2%) детей. Задержка пубертата у мальчиков и менархе у девочек чаще отмечалась при стаже заболевания более 7 лет, коррелировалась с тяжестью патологического процесса и длительностью декомпенсации. Ретинопатия диагностирована у 31 (26,4%) ребенка, нефропатия — у 29, полинейропатия — у 56 детей. Стадия не-пролиферативной ретинопатии (1-я стадия) диагностирована у 20 больных, препролиферативной ретинопатии (2-я стадия) — у 9, пролиферативная ретинопатия обнаружена у 2 больных. Диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии диагностирована у 20 детей, в стадии протеинурии — у 9 детей. Отмечался рост патологии желудочно-кишечного тракта, что коррелировалось с давностью заболевания и уровнем компенсации (при $Hb A_{1c}$ менее 9% доля случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта составила 7,43%, при $Hb A_{1c}$ более 10% — 46,4%). В этой клинической группе выявлено снижение секреторной и кислотообразующей функций желудка. Дисбиоз кишечника в компенсированной форме выявлен у 85,7% больных СД, в субкомпенсированной — у 14,3%. Жировой гепатоз был диагностирован у 75% детей с СД. Практически у всех обследованных отмечались функциональные нарушения желчевыделения (спазм сфинктера Одди, гипомоторная дискинезия).

Изучение показателей обмена липидов в сыворотке крови позволяет утверждать, что развитие СД1 у детей сопровождается существенными изменениями атерогенного характера (повышение общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и холестерина липопротеинов очень низкой плотности — ХС ЛПОНП), коррелирующими с наличием сосудистых осложнений заболевания и полностью не нормализую-

Таблица 1

Показатели липидного обмена у детей с СД1 ($X \pm m$)

Показатель, ммоль/л	Контроль	СД1 без осложнений	Сосудистые осложнения СД1 (нефро-, ретинопатии)
ХС	4,51 ± 0,13	4,68 ± 0,19 $p_1 = 0,003$	5,69 ± 0,23 $p_2 < 0,01$
ХС ЛПВП	1,10 ± 0,03	1,37 ± 0,08 $p_1 = 0,9$	1,35 ± 0,08 $p_2 < 0,01$
ХС ЛПНП	2,78 ± 0,11	2,70 ± 0,17 $p_1 = 0,01$	3,35 ± 0,16 $p_2 < 0,05$
ХС ЛПОНП	0,61 ± 0,05	0,57 ± 0,08 $p_1 = 0,007$	0,81 ± 0,08 $p_2 < 0,05$
ТГ	1,37 ± 0,10	1,32 ± 0,18 $p_1 = 0,01$	1,76 ± 0,18 $p_2 < 0,01$

Примечание. Достоверность различий: p_1 — между группами больных с сосудистыми осложнениями и без них; p_2 — между группой контроля и группой с сосудистыми осложнениями.

щимися после проведения комплексной базисной терапии (табл. 1).

Состав липидов мембран эритроцитов у детей с СД1 (по данным тонкослойной хроматографии) существенно отличался от аналогичных показателей в группе контроля. У детей с СД в фазе декомпенсации без кетоацидоза было установлено снижение уровня ОЛ (2,57 ± 0,11 мг/мл; $p < 0,001$), увеличение содержания фракции ТГ (23,61 ± 1,22%; $p < 0,001$) по сравнению с нормой (соответственно 3,45 ± 0,07 мг/мл; 14,76 ± 1,52%). Содержание фракций ОФЛ, ХС, ЭХС, состав фосфолипидов не претерпевали существенных изменений по сравнению с контролем. После проведенной традиционной комплексной терапии и достижения фазы клинико-метаболической субкомпенсации полной нормализации состава липидов мембран эритроцитов не отмечалось (табл. 2).

Известно, что текучесть мембраны снижается при увеличении содержания ХС, а при повышении содержания ненасыщенных и ветвящихся гидрофобных хвостов фосфолипидных молекул она повышается. Фосфолипиды с ненасыщенными и ветвящимися жирно-кислотными хвостами не могут быть плотно упакованы вследствие стерических препятствий, возникающих в результате их большей жесткости, что и увеличивает текучесть мембраны [15–18].

Анализ жирно-кислотного состава фракции ФХ у детей с СД в фазе декомпенсации без кетоацидоза

до начала лечения позволил установить факт снижения уровня арахидоновой кислоты (2,60 ± 0,76%; $p < 0,05$) по сравнению с контролем (7,79 ± 1,84%). Проведение терапии не приводило к нормализации состава жирных кислот фракции ФХ: содержание арахидоновой кислоты оставалось ниже контрольных значений (0,77 ± 0,29%; $p < 0,05$) и не отличалось от такового до начала лечения; количество линолевой кислоты соответствовало 1,67 ± 0,62%, что оказалось достоверно ниже контроля (11,73 ± 3,09%; $p < 0,05$) и уровня до лечения (7,94 ± 1,15%; $p < 0,01$). В фазе клинико-метаболической субкомпенсации уровень пальмитиновой кислоты существенно ($p < 0,01$) превышал контрольные значения (55,22 ± 6,33% при 31,71 ± 3,03% в норме). Статистически значимых изменений других жирных кислот фракции ФХ выявлено не было. В фазе декомпенсации без кетоацидоза во фракции ФХ отмечено достоверное повышение содержания насыщенных жирных кислот (65,89 ± 2,98%; $p < 0,05$) и снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот (10,48 ± 1,73%; $p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями (54,92 ± 2,97 и 19,52 ± 4,22% соответственно). Достижение фазы клинико-метаболической субкомпенсации в анализируемой клинической подгруппе не характеризовалось нормализацией изучаемых параметров. Состав жирных кислот фракции ФЭА у детей с СД в фазе декомпенсации без кетоацидоза до начала лечения характеризовался снижением содержания арахидоновой кислоты до 3,59 ± 0,63% при 6,78 ± 0,6% в контроле ($p < 0,01$). Суммарное содержание полиненасыщенных жирных кислот фракции ФЭА у детей с СД в фазе декомпенсации без кетоацидоза до начала лечения составляло 9,61 ± 0,95% и было существенно ниже контроля (15,0 ± 2,34%; $p < 0,05$).

Анализ характеристики мембран эритроцитов у детей с СД в процессе терапии (по данным флуоресцентного анализа) позволяет утверждать, что соотношения интенсивностей флуоресценции липотропного зонда пирен I_{370}/I_{470} и I_{390}/I_{470} при длине волны возбуждения $\lambda_{в} = 285$ нм в мембранах эритроцитов периферической крови у детей с СД в фазе декомпенсации без кетоацидоза до начала терапии составляли соответственно 2,20 ± 0,12 усл. ед. ($p < 0,001$) и 1,97 ± 0,09 усл. ед. ($p < 0,01$), что достоверно превышало соответствующие значения в норме. При $\lambda_{в} = 340$ нм соотношения I_{370}/I_{470} , I_{370}/I_{390} также отличались от значений у здоровых детей. Достижение фазы клинико-метаболической суб-

Таблица 2

Фракции фосфолипидов мембран эритроцитов (в %) у детей обследуемых групп ($X \pm m$)

Группы обследованных	ЛФХ	ФИ	СФМ	ФХ	ФС	ФЭА	ПГФ	ФК
Контроль	8,01 ± 0,69	8,08 ± 0,64	10,51 ± 0,80	21,78 ± 0,87	10,83 ± 1,14	16,37 ± 1,33	9,23 ± 0,98	12,25 ± 1,17
Больные СД1 до лечения	9,69 ± 0,49	9,07 ± 0,44	11,47 ± 0,67	19,63 ± 1,03	11,63 ± 0,66	16,84 ± 0,78	10,53 ± 0,56	11,33 ± 0,58
Больные СД1 после базисной терапии	11,30 ± 1,00**	10,33 ± 0,84**	11,06 ± 0,86*	18,18 ± 1,14**	11,40 ± 0,44*	16,45 ± 1,25*	10,56 ± 0,66*	12,02 ± 0,59*

Примечание. Достоверность различий с группой контроля: * — $p > 0,05$, ** — $p < 0,05$.

компенсации не сопровождалось нормализацией изучаемых характеристик.

Существенное нарушение деформируемости эритроцитов вследствие особенностей в липидном и фосфолипидном составе мембран эритроцитов приводит к затруднению движения клеток по капиллярам, ухудшая реологические характеристики крови и активируя гиперкоагуляционные процессы [11], что может способствовать формированию сосудистых осложнений при СД1.

В связи с изложенным выше очевидно, что детализация существующих знаний о характере патологических изменений в мембранах клеток периферической крови, сосудистых структурах, микроциркуляции на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровнях необходима для понимания взаимодействия отдельных механизмов развития патологических процессов, расширения имеющихся представлений о стадийности их развития и причинно-следственных отношениях патогенетических факторов на разных стадиях болезни, что позволит оценить вероятность формирования сосудистых осложнений и предложить новые подходы в терапии СД.

Выводы

1. Течение СД1 у детей сопровождается нарушениями липидного обмена атерогенного характера (повышение общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), что может явиться одним из факторов риска развития микроангиопатий.

2. Нарушения липидного спектра мембран эритроцитов при СД1 в фазе субкомпенсации у детей характеризуются снижением содержания ОЛ и фракции ФХ при повышении уровня фракций ЛФХ и ФИ; увеличением содержания насыщенных и снижением содержания ненасыщенных жирных кислот во фракциях ФХ и ФЭА; а также повышением микровязкости глубоких и модификацией наружных слоев мембран.

3. Проведение комплексной базисной терапии не сопровождалось полной нормализацией изучаемых параметров липидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов при СД, осложненном микроангиопатиями, что требует оптимизации традиционных терапевтических схем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т. С. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 3. — С. 12—15.
2. Биохимические методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. А. А. Покровского. — М., 1969.
3. Болдырев А. А., Курелла Е. Г., Павлова Т. Н. Биологические мембраны. — М., 1992.
4. Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е. Флюоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М., 1980.
5. Владимиров Ю. А. // Пат. физиол. — 1989. — № 4. — С. 7—12.
6. Горбунов Н. В. // Бюл. exper. биол. — 1993. — № 11. — С. 448—490.
7. Дунаева А. Н. // Лаб. дело. — 1983. — № 10. — С. 57—59.
8. Конев С. В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. — М., 1987.
9. Максина А. Г., Микаэлян Н. П., Князев Ю. А. // Биофизика. — 1992. — Т. 37, вып. 2. — С. 306—310.
10. Микаэлян Н. П., Максина А. Г., Князев Ю. А. // Лаб. дело. — 1991. — № 9. — С. 41—46.
11. Мчедlishvili Г. И. // Тезисы докладов 1-го Рос. конгресса по патофизиологии. — М., 1996. — С. 277.
12. Прохорова М. И., Тупякова З. Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. — Л., 1965.
13. Пузикова О. З., Афонин А. А. // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 2—5.
14. Родбард Х. Е. // Сахарный диабет. — 2004. — № 2. — С. 20—24.
15. Селищева А. А., Козлов Ю. П. Метаболизм фосфолипидов и биологические мембраны. — Иркутск, 1988.
16. Сторожок С. А., Соловьев С. В. // Вопр. мед. химии. — 1992. — № 2. — С. 14—16.
17. Сторожок С. А., Санников А. Г. // Вопр. мед. химии. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 103—109.
18. Текучесть мембран в биологии / Под ред. Р. Элоя: Пер. с англ. — Киев, 1989. — Т. 1.
19. Юшков П. В., Опаленов К. В. // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 53—56.
20. Folch J., Less M., Sloane-Stanley A. G. H. // J. Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497—509.

Поступила 10.10.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.735-02:616.379-008.64:312.6

Д. С. Метревели, М. З. Сулханишвили, М. З. Маргвелашвили

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕТИНОПАТИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. Д. С. Метревели) Государственной медицинской академии Грузии, Тбилиси

Существование диабетической ретинопатии (ДР) на доклиническом этапе эволюции сахарного диабета 2-го типа (СД2) невозможно объяснить с позиции общепринятой теории этиопатогенеза диабетической микроангиопатии. Цель исследования — изучение распространенности ДР среди пациентов с вновь выявленным СД2 и анализ возможных причин формирования этого осложнения на раннем этапе заболевания. Выявлено, что распространенность ДР среди больных с вновь выявленным СД2 составляет 16,4%. Шанс наличия ДР у вновь выявленных больных СД2 в возрасте старше 45 лет в 2,6 раза больше, чем в возрасте до 45 лет. Исходя из результатов исследования, выдвинуто предположение о существовании патогенетических механизмов, обуславливающих инициацию диабетической микрососудистой патологии до стабилизации гипергликемии, на этапе сниженной толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая ретинопатия, распространенность.

The fact that diabetic retinopathy (DR) exists at the preclinical stage of evolution of type 2 diabetes mellitus (DM-2) cannot be explained in the context of the commonly accepted theory of the etiopathogenesis of diabetic microangiopathy. The purpose of the study was to explore the prevalence of DR among patients with new-onset DM-2 and to analyze the possible causes of development

of this complication at an early stage of the disease. The prevalence of DR among patients with new-onset DM-2 was found to be 16.4%. In the new-onset DM-2 patients aged above 45 years, the odds ratio for DR is 2.6 times greater than that in those aged under 45 years. Based on the results of the study, the authors suggest that there are pathogenetic mechanisms responsible for the initiation of diabetic microvascular pathology to the stabilization of hyperglycemia at the stage of decreased glucose tolerance.

Key words: type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, prevalence.

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД), поскольку часто приводит к слепоте и инвалидности по зрению [1, 3]. С другой стороны, распространенность ДР ($R_{др}$) и других осложнений СД может служить объективным критерием эффективности функционирования диабетологической службы, поскольку на этот показатель существенно влияет качество лечения больного СД.

Вместе с тем данные литературы о $R_{др}$ противоречивы, особенно на момент выявления СД 2-го типа (СД2). Наблюдаемые различия могут быть связаны: а) с неодинаковой разрешающей способностью применяемых методов диагностики; б) с разным уровнем профессионализма окулистов; в) с доступностью специализированной диабетологической помощи в регионах; г) с расовыми или этническими особенностями, на фоне которых развивается СД2; д) с поздней диагностикой СД2 [2, 7, 10, 14, 15, 17].

Изучение $R_{др}$ при СД2 в Грузии, население которой представлено разными этническими группами, явилось целью нашего популяционного исследования.

Материалы и методы

С 1995 по 2003 г. амбулаторно обследовано 1473 больных СД2 с длительностью заболевания с момента диагностирования не более 10 лет.

В зависимости от возраста на момент диагностирования СД2 больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 296 больных, у которых СД2 диагностирован в возрасте 17—45 лет (условно СД2 "ранний"); 2-ю группу составили 1177 пациентов, у которых СД2 диагностирован в возрасте старше 45 лет (условно СД2 "типичный"). Данные о распределении больных обеих групп по полу, возрасту и длительности болезни приведены в табл. 1.

В течение первого года после установления диагноза СД2 обследовано 605 больных, так называемый вновь выявленный СД2, среди них "ранний" СД2 обнаружен у 134 больных (31,3% женщин,

Таблица 1

Характеристика обследованных больных на момент включения в исследование

Показатель	Больные СД2		Все больные
	1-я группа	2-я группа	
Доля женщин, %	35,8	54,0	51,0
Возраст, годы	43,0 ± 5,32	60,4 ± 7,80	51,5 ± 15,73
Длительность заболевания, годы	3,9 ± 3,36	3,9 ± 3,22	4,0 ± 3,25

средний возраст 40,5 ± 3,80 года). В остальных случаях (471 больной; 45,9% женщин; средний возраст 57,5 ± 7,95 года) наблюдался "типичный" СД2.

Обследование больных осуществляли в рамках национальной программы Грузии по изучению распространенности СД и его осложнений согласно основным положениям Сен-Винсентской декларации [9].

Диагноз ДР основывался на результатах прямой офтальмоскопии на расширенных зрачках. Осмотр глазного дна проводил опытный офтальмолог из нашей исследовательской команды. ДР классифицировали в соответствии с критериями ВОЗ [13] и выделяли непролиферативную, препролиферативную, пролиферативную и далеко зашедшую формы ДР.

Обработку всей информации осуществляли с помощью компьютерной статистической программы "EpiInfo-6" [4]. Цифровые показатели в тексте представлены в виде $M \pm STD$ (M — выборочное среднее, STD — выборочное стандартное отклонение), n — объем выборки, p — уровень значимости.

Для определения силы связи между анализируемыми признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент достоверности корреляции. Достоверность различий между показателями оценивали с применением t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 . В случае необходимости применяли односторонний точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

При оценке различных факторов риска определяли отношение шансов (OR) и его 95% доверительный интервал (95% CI).

Результаты и их обсуждение

$R_{др}$ среди 605 больных с вновь выявленным СД2 составила 16,4%, в том числе 4,9% с макулопатией. В целом непролиферативная форма ДР установлена у 14% больных, препролиферативная — у 1,1%, пролиферативная — у 1,4%, катаракта выявлена у 20,8%, слепота — у 0,8% больных.

По данным, полученным в других исследованиях, на момент выявления СД2 распространенность ДР колеблется от 0,6 до 40% [5, 7, 10, 14, 15].

Причины наличия ДР среди больных с вновь выявленным СД2 нельзя считать до конца выясненными. Традиционно это объясняется тем, что в результате ряда причин СД2 диагностируется достаточно поздно, когда у больных уже успевает развиться ДР. Хотя такое объяснение вполне обоснованно, но, как нам кажется, не является единственным возможным.

Рассмотрим в связи с этим $R_{др}$ в зависимости от возраста и длительности заболевания с момента его диагностирования (табл. 2). Среди больных с вновь

Таблица 2

Р_{др} (в %) среди обследованных больных в зависимости от длительности СД

Длительность болезни, годы	Больные СД2		Все больные
	1-я группа	2-я группа	
< 1	8,2	18,8	16,4
1—5	11,3	36,2	32,0
6—10	75,8	64,6	66,5
Всего...	29,7	37,4	35,5

выявленным "ранним" СД2 ($n = 134$) ДР установлена в 8,2% случаев, среди больных с вновь выявленным "типичным" СД2 ($n = 471$) — в 18,8% случаев. Риск обнаружения ДР у вновь выявленных больных СД2 в возрасте старше 45 лет в 2,6 раза выше, чем в возрасте до 45 лет ($\chi^2 = 17,0$; $p = 0,00004$; $OR = 2,6$; 95% CI 1,6—4,3). Сходные результаты были получены и другими исследователями [6, 8].

Установлена тесная положительная связь между Р_{др} и возрастом больных в первый год болезни ($r = 0,88$; $p < 0,01$).

Одной из причин выявленных различий в Р_{др} среди больных "ранним" и "типичным" СД2 может быть более быстрое развитие выраженной гипергликемии у больных до 45 лет по сравнению с больными, у которых СД диагностируется после 45 лет [8]. Соответственно у больных "ранним" СД2 короче период скрытой и потому некомпенсированной гипергликемии, чем у больных "типичным" СД2. По данным литературы, для больных с вновь выявленным (длительность болезни до 1 года) СД 1-го типа (СД1) наличие ДР нехарактерно. Это можно объяснить обычно быстрым, в течение нескольких дней или недель, развитием высокой гипергликемии у больных СД1. Соответственно быстро проявляются и явные симптомы СД (жажда, полиурия и т. п.), что позволяет диагностировать его задолго до возникновения сосудистых осложнений [12]. Напротив, ДР, выявляемая у больных СД2 на момент его диагностирования, является следствием длительной, годами существующей умеренной гипергликемии, которая не проявляется симптомами декомпенсации диабета, но вызывает вместе с тем диабетическую микроангиопатию [11]. Тем более, что доказана возможность развития ДР даже на фоне НТГ [15, 16].

Вместе с тем не следует умалять значения других факторов. В частности, в течение первых 5 лет после диагностирования СД2 существенное нарастание Р_{др} наблюдалось лишь среди больных "типичным" ($\chi^2 = 62,0$; $p = 0,0000$; $OR = 2,5$; 95% CI 2,0—3,1), но не "ранним" ($\chi^2 = 1,03$; $p = 0,31$; $OR = 1,4$;

95% CI 0,7—3,0) СД2. Это различие уже не может быть объяснено с позиций скрытой гипергликемии и требует специального исследования. В частности, в этих случаях могут, кроме гипергликемии, включаться другие факторы риска развития ДР, связанные, например, с возрастом [10].

Выводы

1. Распространенность ДР среди больных с вновь выявленным СД2 составляет 16,4%, при этом преобладает непролиферативная (14,0%), значительно реже встречаются препролиферативная (1,1%) и пролиферативная (1,4%) формы. ДР с повреждением макулы наблюдается в 4,9% случаев, катаракта — в 20,8%, слепота — в 0,8% случаев.

2. Риск обнаружения ДР среди больных СД2, у которых диабет был диагностирован в возрасте старше 45 лет, в 2,6 раза выше, чем у лиц, у которых диабет выявляется в возрасте до 45 лет.

3. В первые 5 лет после выявления СД2 ДР прогрессирует быстрее у тех больных, у которых диабет выявили в возрасте после 45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленская Т. М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М., 2001.
2. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Смирнов С. В. и др. // Сахарный диабет. — 2003. — № 3 (20). — С. 2—4.
3. Скоробогатова Е. С., Яковлева Л. В., Мельниченко Г. А. // Сахарный диабет. — 2003. — № 2 (19). — С. 32—34.
4. EpiInfo 6. A Word Processing, Database and Statistics Program for Public Health. Centers For Disease Control and Prevention (CDC), U. S. A. — Geneva, 1994.
5. Harris M. I., Klein R., Welborn T. A., Knudman M. W. // Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15, N 7. — P. 815—819.
6. Hillier T. A., Pedula K. L. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 11. — P. 2999—3005.
7. Kohner E. M., Aidington S. J., Stratton I. M. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 116, N 3. — P. 297—303.
8. Krakoff J., Lindsay R. S., Looker H. C. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 1. — P. 76—81.
9. Krans H. M. J., Porta M., Keen H. et al. // G. Ital. Diabetol. — 1995. — Vol. 15, N 1. — P. 4—77.
10. van Leiden H. A., Dekker J. M., Moll A. C. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 8. — P. 1320—1325.
11. Lorenzo C., Okoloise M., Williams K. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 11. — P. 3153—3159.
12. Malone J. I., Pavan P. R., Morrison A. D., Cuthbertson D. D. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 3. — P. 522—526.
13. Screening for Diabetic Retinopathy In Europe: A Field Guide-Book / Eds E. M. Kohner, M. Porta. — Pisa, 1992.
14. Seraday M., Damiano M., Lapartosa S. et al. // Diabet. Metab. — 2003. — Vol. 29. — Serie 2. — P. 4S40.
15. Singleton J., Smith A., Russel J. W., Feldman E. L. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, N 12. — P. 2867—2873.
16. Tyrberg M., Melander A., Lindblad U. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — Suppl. 1. — P. A380.
17. Young B. A., Maynard C., Boyko E. J. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 8. — P. 2392—2399.

Поступила 12.07.05

© О. В. УШАКОВА, И. А. ШАПИРО, 2006

УДК 615.252.349.03:33(571.62)

О. В. Ушакова, И. А. Шапиро

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРЕВОДА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА НА ИНСУЛИНОВЫЙ АНАЛОГ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ "АСПАРТ" (НОВОРАПИД®)

Кафедра профилактической медицины ГОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Минздрава Хабаровского края

Цель исследования — фармакоэкономический анализ последствий результатов перевода больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа на аналог инсулина короткого действия "Аспарт" (Новорапид®).

Исследование показало, что перевод больных СД 1-го типа на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) в реальной практике приводит к снижению уровня Hb A_{1c} в силу его фармакологических свойств, обеспечивающих максимальное моделирование физиологической секреции инсулина поджелудочной железой, что сопровождается снижением абсолютного риска развития новых случаев и прогрессирования уже имеющихся хронических сосудистых осложнений по сравнению с применением инсулина короткого действия "Актрапид".

При расчете стоимости лечения всех предотвращенных сосудистых осложнений СД инсулиновый аналог короткого действия Новорапид® является экономически более эффективным по сравнению с инсулином короткого действия "Актрапид".

Ключевые слова: сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин, постпрандиальный уровень гликемии, аналог инсулина "Аспарт" (Новорапид®).

The consequences of switching of patients with type 1 diabetes mellitus (DM-1) to the short-acting insulin analogue Aspart (Novorapid®) were pharmacoeconomically analyzed.

The study has indicated that switching of patients with DM-1 to the short-acting insulin analogue Aspart leads in actual practice to the decreased levels of Hb A_{1c} due to its pharmacological properties ensuring the maximum simulation of physiological pancreatic insulin secretion, which is followed by a reduction in the absolute risk of new cases and by progression of existing chronic vascular complications as compared with the use of short-acting insulin analogue Actrapid.

Calculation of the cost of treatment of all prevented vascular complications due to DM has shown that the short-acting insulin analogue Novorapid is more cost-effective agent than Actrapid.

Key words: diabetes mellitus, glycolated hemoglobin, postprandial glycemia, the insulin analogue Aspart (Novorapid®).

Базис-болюсный режим терапии является "золотым стандартом" лечения больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1), позволяющим достичь физиологичного профиля эндогенного инсулина путем введения инсулина короткого действия перед основными приемами пищи и инсулина средней продолжительности действия для покрытия потребности в базальном инсулине в течение дня. В связи с этим целью максимального приближения к физиологическим условиям динамики секреции инсулина у больных СД1 с помощью генно-инженерной технологии разработаны аналоги инсулина короткого действия. Модель инсулинового аналога максимально соответствует желаемому профилю инсулина.

Результаты проведенного в Хабаровском крае многоцентрового исследования по изучению эффективности применения инсулинового аналога короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) показали его клиническую эффективность¹. Замена инсулина короткого действия у больных СД1, получающих базис-болюсную терапию, на аналог инсулина короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) при прочих равных условиях достоверно сопровождается снижением уровня гликозилированного гемоглобина Hb A_{1c} с 8,6 до 6,8% [4].

Цель работы — провести фармакоэкономический анализ последствий результатов перевода больных СД1 на аналог инсулина короткого действия "Аспарт" (Новорапид®).

Материалы и методы

При проведении фармакоэкономического анализа результатов перевода больных СД на аналог инсулина короткого действия Новорапид® использовали метод соотношения затраты/эффективность [1, 2, 5]. Проводили экстраполяцию результатов прогноза развития и прогрессирования осложнений у больных СД на результаты исследования, полученные в 2 параллельных группах с применением: а) инсулинового аналога короткого действия Новорапид® и б) человеческого инсулина короткого действия "Актрапид". Измерение исходов выражали в разности затрат на предотвращенные события в группе применения инсулинового аналога Новорапид® и затрат на лечение развившихся осложнений и их прогрессирование.

Затраты на лечение складывались:

- из стоимости терапии основного заболевания в зависимости от применения инсулинового аналога короткого действия Новорапид® или человеческого инсулина короткого действия "Актрапид";
- из стоимости терапии осложнений СД (ретинопатии, нефропатии, нейропатии).

Стоимость лекарственных средств рассчитывали в условных единицах (у. е.) с учетом среднесуточных дозировок. На момент расчета курс доллара

¹Е. Ю. Пьянкова, Н. Е. Якубович, И. А. Дейкун, Н. А. Килехевич, С. И. Дубенцова, Э. М. Чебыкина, Н. В. Апелесова, О. Н. Сартакова, Л. М. Мельникова, А. Н. Быченко, Т. Я. Макарова, Е. Ю. Насибумина.

Таблица 1

Сравнение АР (в %) развития новых случаев осложнений СД при переводе с инсулина "Актрапид" на инсулиновый аналог "Аспарт" (Новорапид®)

Осложнение СД	АР при Hb A _{1c} = 6,8%	АР при Hb A _{1c} = 8,6%	Различия АР
Ретинопатия	6,2	30,5	-24,3
Нефропатия	3,9	28,1	-24,2
Нейропатия	3,6	20,5	-16,9
Всего...	13,7	79,1	-65,4

США составлял 28,7 рубля за 1 доллар. Для определения стоимости лечения осложнений СД были взяты расчеты, основанные на стоимостной ситуации в России [3].

Соотношение затраты/эффективность — это показатель разницы уменьшения абсолютного риска (АР) поздних хронических осложнений, полученных при математическом моделировании прогноза развития осложнений у больных СД при лечении различными видами инсулина короткого действия в зависимости от компенсации углеводного обмена. Инкрементальное соотношение затраты/эффективность определяется по формуле

$$ICER = \Delta C / \Delta E = (C_n - C_a) / (E_n - E_a),$$

где C_n — стоимость лечения пациента СД1 инсулиновым аналогом Новорапид®; C_a — стоимость лечения пациента СД1 человеческим инсулином "Актрапид"; E_n — АР развития или прогрессирования осложнений в группе получавших Новорапид®, E_a — в группе получавших "Актрапид".

Количество случаев, которые удалось предотвратить, было использовано как показатель эффективности перевода на инсулиновый аналог короткого действия Новорапид® (ретинопатия, нефропатия, нейропатия).

Результаты и их обсуждение

Эффективность применения инсулинового аналога короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) и инсулина короткого действия "Актрапид" рассчитывали как разницу в частоте развития (табл. 1) и прогрессирования (табл. 2) всех осложнений СД. Полученные данные показывают, что применение инсулинового аналога "Аспарт" (Новорапид®) по

Таблица 2

Сравнение АР (в %) прогрессирования имеющихся осложнений СД при переводе с инсулина "Актрапид" на инсулиновый аналог "Аспарт" (Новорапид®)

Осложнение СД	АР при лечении		Различия АР
	аналогом инсулина Новорапид®	инсулином "Актрапид"	
Ретинопатия	13,8	71,9	-58,1
Нефропатия	4,6	32,4	-27,8
Нейропатия	5,7	29,9	-24,2
Всего...	24,1	134,2	-110,1

Таблица 3

Стоимость (в у. е.) лечения 1 случая сосудистого осложнения СД

Осложнение СД	Стоимость
Начальная стадия ретинопатии	395
Пролиферативная ретинопатия	960
Начальная стадия нефропатии	232
Уремическая стадия нефропатии (без гемодиализа)	308
Диабетическая нейропатия	272
Синдром диабетической стопы по нейропатическому типу	900

сравнению с инсулином "Актрапид" позволяет предотвратить у каждого 100 больных СД 65,4 случая развития всех хронических сосудистых осложнений СД и 110,1 случая их прогрессирования.

Поскольку в соответствии с дизайном исследования все больные СД получали базис-болюсную терапию, которая различалась только по виду инсулина короткого действия, и проводили самостоятельный контроль за уровнем глюкозы по тест-полоскам "Betachek", то различия в стоимости предотвращения осложнений заключаются только в различиях стоимости изучаемых препаратов. В связи с этим при расчете затрат стоимости предотвращения осложнения мы использовали разницу в стоимости инсулинового аналога короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) и инсулина короткого действия "Актрапид".

Расчеты проводили, исходя из среднесуточной потребности 1 больного в год.

Средние ежегодные расходы на лечение 1 случая сосудистого осложнения СД приведены в табл. 3 [1].

При возможности предупреждения у 100 больных СД1 65,4 случая развития всех хронических сосудистых осложнений СД и при разнице в инкрементальной стоимости 13 940 у. е. на 100 пациентов, получающих по программе интенсивной инсулинотерапии инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®), по сравнению с таковыми, но получающими инсулин короткого действия "Актрапид", стоимость одного предотвращенного случая развития хронического сосудистого осложнения (ICER) составит 213,1 у. е. (табл. 4).

При возможности предупреждения у 100 больных СД1 110,1 случая прогрессирования хронических сосудистых осложнений и при разнице в инкрементальной стоимости 13 940 у. е. на 100 пациентов, получающих по программе интенсивной инсулинотерапии инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®), по сравнению с таковыми, но получающими инсулин короткого

Таблица 4

Стоимость 1 предотвращенного случая развития сосудистого осложнения

Препарат	Сравниваемая стоимость, у. е.	Инкрементальная стоимость, у. е.	Число событий	Инкрементальные эффекты	ICER
Новорапид®	39 160	13 940	13,7		213,1
"Актрапид"	25 220		79,1	65,4	

Таблица 5

Стоимость 1 предотвращенного случая прогрессирования сосудистого осложнения

Препарат	Сравниваемая стоимость, у. е.	Инкрементальная стоимость, у. е.	Число событий	Инкрементальные эффекты	ICER
Новорапид®	39 160	13 940	24,1		126,6
"Актрапид"	25 220		134,2	110,1	

действия "Актрапид", стоимость одного предотвращенного случая прогрессирования хронического сосудистого осложнения (ICER) составит 126,6 у. е. (табл. 5).

В связи с тем что один показатель ICER не может являться единственным основанием для принятия решения о лекарственном обеспечении больных СД1, проведен расчет экономической эффективности применения инсулинового аналога короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) у больных СД1.

С учетом числа предотвращенных осложнений у больных СД, леченных инсулиновым аналогом короткого действия "Аспарт" (Новорапид®), по сравнению с таковыми, лечеными инсулином короткого действия "Актрапид" (24,3 случая развития ретинопатии, 24,2 случая — нефропатии и 16,9 случая развития нейропатии на каждые 100 больных), экономия финансовых средств за счет отсутствия необходимости в лечении предотвращенных случаев развития хронических сосудистых осложнений составит 19 809,7 у. е. на 100 больных (табл. 6).

При предотвращении прогрессирования осложнений у больных СД1, леченных инсулиновым аналогом короткого действия "Аспарт" (Новорапид®), по сравнению с таковыми, лечеными инсулином короткого действия "Актрапид" (58,1 случая прогрессирования ретинопатии, 27,8 случая — нефропатии и 24,2 случая прогрессирования нейропатии на каждые 100 больных), экономия финансовых средств за счет отсутствия необходимости в лечении предотвращенных случаев развития хронических сосудистых осложнений составит 85 951,6 у. е. на 100 больных (табл. 7).

При дополнительных затратах на обеспечение 100 больных СД1 инсулиновым аналогом короткого действия Новорапид®, составивших 13 940 у. е. в год, экономическая эффективность составит 5869,7 у. е. на каждые 100 больных с впервые выявленным СД.

Таблица 6

Стоимость лечения предотвращенных случаев осложнений СД при применении инсулинового аналога короткого действия Новорапид® (на 100 больных)

Осложнение СД	Частота предотвращенных случаев осложнений, %	Стоимость лечения, у. е.	
		1 случая осложнения	предотвращенных случаев
Ретинопатия	24,3	395	9598,5
Нефропатия	24,2	232	5614,4
Нейропатия	16,9	272	4596,8
Всего...			19 809,7

Таблица 7

Стоимость потенциально предотвращенных случаев прогрессирования осложнений СД при применении инсулинового аналога короткого действия Новорапид® (на 100 больных)

Осложнение СД	Частота предотвращения прогрессирования осложнений, %	Стоимость лечения, у. е.	
		1 случая осложнения	предотвращенных случаев
Ретинопатия	58,1	960	55 776
Нефропатия	27,8	302	8395,6
Нейропатия	24,2	900	21 780
Всего...			85 951,6

При переводе на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) пациентов с уже имеющимися осложнениями экономическая эффективность будет существенно выше: 13 940 у. е. — дополнительные затраты при переводе больных на инсулиновый аналог Новорапид®, 85 951,6 у. е. — экономия, связанная с отсутствием необходимости в лечении в силу предотвращения случаев прогрессирования, т. е. экономическая эффективность составит 72 011,6 у. е. на каждые 100 больных с имеющимися СД.

Используя результаты проведенного фармакоэкономического анализа, данные краевого регистра больных СД о частоте осложнений, а также результаты математического моделирования степени компенсации СД в популяции больных СД Хабаровского края и ее динамики в условиях полного перевода пациентов с инсулина короткого действия "Актрапид" на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®), мы сделали экономически обоснованный вывод о последствиях такого шага.

В Хабаровском крае на 01.01.05 зарегистрировано 1513 больных СД1.

По данным краевого регистра, у 461 (30,5%) больного имеет место диабетическая ретинопатия, у 438 (29%) — диабетическая нефропатия, у 310 (20,5%) больных — диабетическая нейропатия; у 304 (20,5%) больных сосудистые осложнения отсутствуют.

Таблица 8

Сравнение АР (в %) развития новых случаев и случаев прогрессирования осложнений СД при переводе с инсулина "Актрапид" на инсулиновый аналог Новорапид®

Осложнение СД	АР при Hb A _{1c} = 7,6%	АР при Hb A _{1c} = 8,6%	Различия АР
Развитие новых случаев:			
ретинопатии	17,9	30,5	-12,6
нефропатии	16,2	28,1	-11,9
нейропатии	12,9	20,5	-7,6
Всего...	47	79,1	-32,1
Прогрессирование осложнений:			
ретинопатии	40,0	71,9	-31,9
нефропатии	19,9	32,4	-12,5
нейропатии	19,9	29,9	-10
Всего...	79,8	134,2	-54,4

Таблица 9
Экономическая эффективность применения инсулинового аналога короткого действия Новорапид® (реальный вариант)

Осложнение СД	Число больных	Количество предотвращенных случаев		Стоимость лечения всех предотвращенных случаев, у. е.
		%	абс.	
Развитие:	Без осложнений			
ретинопатии	1159	12,6	146	57 670
нефропатии	1182	11,9	141	33 712
нейропатии	1310	7,6	100	27 200
Прогрессирование:	Начальные стадии осложнений			
ретинопатии	461	31,9	147	141 120
нефропатии	438	12,5	55	16 940
нейропатии	310	10	31	27 900
Всего...				303 542

Средний уровень компенсации углеводного обмена у больных СД1 в крае составляет 8,6%.

Результаты проведенного исследования показали, что у больных, находящихся в одинаковых условиях, перевод с инсулина короткого действия "Актрапид" на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) позволяет улучшить компенсацию углеводного обмена и обеспечивает снижение $Hb A_{1c}$ на 1,8%. Этот результат является следствием главным образом такого фактора, как фармакологические особенности инсулинового аналога короткого действия, так как влияние всех остальных значимых факторов (проведение больными самостоятельного контроля за уровнем глюкозы крови, контроль со стороны медицинского работника) в обеих группах было совершенно одинаковым.

Следовательно, перевод всех больных, получающих инсулин "Актрапид", на инсулиновый аналог "Аспарт" (Новорапид®) даже без изменения других факторов приведет к снижению среднего $Hb A_{1c}$ в силу максимального моделирования физиологической секреции инсулина поджелудочной железой [6, 7]. Если к тому же обеспечить регулярный самоконтроль пациентов и регулярный контроль со стороны медицинского работника, можно рассчитывать, что средний $Hb A_{1c}$ снизится до 6,8%. Этот результат можно считать идеальным вариантом последствий перевода всех больных на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®).

Более реально рассчитывать на снижение среднего уровня $Hb A_{1c}$ на 1% с достижением результата, равного 7,6%. Данный результат положен в основу реального варианта последствий перевода. В табл. 8 приведены значения АР осложнений при переводе больных на инсулиновый аналог Новорапид®.

Данные, полученные в исследовании, показывают, что перевод всех больных СД1 в Хабаровском крае на инсулиновый аналог короткого действия

"Аспарт" (Новорапид®) в реальной практике у каждых 100 больных СД, по данным прогноза, предотвращает 32,1 нового случая развития всех хронических сосудистых осложнений и 54,4 случая их прогрессирования.

При переводе больных СД1 на базис-болюсную терапию с применением инсулинового аналога Новорапид® по сравнению с инсулином "Актрапид" (12,6 случая развития и 31,9 случая прогрессирования ретинопатии; 11,9 случая развития и 12,5 — прогрессирования нефропатии; 7,6 случая развития и 10 случаев прогрессирования нейропатии на каждые 100 больных) экономия финансовых средств в крае составит за счет отсутствия необходимости в лечении предотвращенных случаев развития и прогрессирования хронических сосудистых осложнений 303 542 у. е. (табл. 9).

При дополнительных затратах на обеспечение 1513 больных СД1 инсулиновым аналогом короткого действия "Аспарт" (Новорапид®), составивших 210 912 у. е. в год, экономическая эффективность в реальной практике при лечении больных СД1 в крае с применением данного инсулинового аналога экономическая эффективность составит 92 630 у. е.

Таким образом, снижение уровня $Hb A_{1c}$ на 1% при переводе больных СД1 в крае на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) позволит уменьшить затраты на лечение хронических сосудистых осложнений СД на 303 542 у. е. Ежегодная экономия бюджета составит 92 630 у. е.

Выводы

1. Перевод больных СД1 на инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) в реальной практике приводит к снижению уровня $Hb A_{1c}$ с 8,6 до 6,8%.

2. При расчете стоимости за все потенциально предотвращенные сосудистые осложнения СД инсулиновый аналог короткого действия "Аспарт" (Новорапид®) является экономически более эффективным по сравнению с инсулином короткого действия "Актрапид".

ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и др. // Пробл. стандартизации в здравоохран. — 2000. — № 4. — С. 42—54.
2. Белоусов Ю. Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.
3. Дедов И. И., Суницов Ю. И., Кудряшова С. В. // Сахарный диабет. — 2000. — № 3. — С. 56—58.
4. Ушакова О. В., Шапиро И. А. // Дальневосточный мед. журн. — 2005. — № 2. — С. 33—35.
5. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и др. — М., 2000. — С. 80.
6. Bohm B., Home P., Bott U. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — Suppl. 1. — P. A98.
7. Brange J., Ribbel U., Hansen J. F. et al. // Nature. — 1988. — Vol. 333. — P. 679—682.

Поступила 24.02.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616-008.921.5-008.64-084:613.2(575.4)

Г. А. Герасимов¹, Л. Иванова¹, А. Назаров², Ч. Назаров³, А. Оразов², Ш. Тураева³, Д. Хасанова³

УСТРАНЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЙОДА В ПИТАНИИ НАСЕЛЕНИЯ ТУРКМЕНИСТАНА ПУТЕМ ВСЕОБЩЕГО ЙОДИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ: РЕЗУЛЬТАТЫ НАЦИОНАЛЬНОГО РЕПРЕЗЕНТАТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 2004 Г.¹

¹Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями; ²Научно-консультативный центр охраны здоровья матери и ребенка МЗ и МП Туркменистана; ³Министерство здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, Ашхабад

В процессе национального репрезентативного исследования прогресса в устранении дефицита йода в питании населения Туркменистана путем всеобщего йодирования соли, проведенного в январе—феврале 2004 г., было обследовано 879 детей во всех областях страны. Результаты исследования свидетельствуют об адекватном уровне обеспечения йодом населения на всей территории страны, что достигнуто благодаря потреблению качественной йодированной соли в 100% домохозяйств страны. Медиана концентрации йода в моче (170 мкг/л), полученная для всего населения Туркменистана, находится в пределах (100—300 мкг/л), рекомендованных ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКИДЗ, а доля образцов с концентрацией йода менее 100 и 50 мкг/л оказалась значительно меньше рекомендованной. По результатам исследования Туркменистан в 2004 г. объявлен страной, устранившей дефицит йода в питании населения.

Ключевые слова: Туркменистан, дефицит йода, йодирование пищевой соли.

A nationwide representative study of progress in preventing iodine deficiency in the nutrition of the population of Turkmenistan through general salt iodination was made in 879 children in the all regions of the country in January-February 2004. The findings suggest that the population in the whole country is adequately provided with iodine, which has been achieved due to the fact that qualitative iodinated salt is available in 100% of the country's households. The median urinary iodine concentration (170 µg/l) for the whole population of Turkmenistan is in the range (100-300 µg/l) recommended by the WHO, UNICEF, and ICIDC; the proportion of samples with an iodine concentration of less than 100 and 50 µg/l has proved to be much less than the recommended one. According to the results of the study, in Turkmenistan was declared a country eliminating iodine deficiency in the population's nutrition.

Key words: Turkmenistan, iodine deficiency, table salt iodination.

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) относятся к наиболее распространенным неинфекционным заболеваниям человека. Йод является микроэлементом питания: суточная потребность в нем составляет 100—200 мкг. Хотя последствия йодного дефицита известны людям в течение многих столетий, проблема йодного дефицита стала в ряду приоритетных проблем общественного здравоохранения в последние 2 десятилетия. Наиболее дешевым и надежным методом профилактики йодного дефицита является йодирование всей пищевой поваренной соли с тем, чтобы не менее 90% домохозяйств потребляли качественную йодированную соль [2].

В Туркменистане с начала 1990-х годов проводится большая работа по профилактике йодного дефицита. В 1994 г. в стране впервые было проведено эпидемиологическое исследование выраженности йодного дефицита с использованием адекватных международных критериев, которое подтвердило его наличие. По данным этого исследования, медиана концентрации йода в моче составила 75 мкг/л в Ашхабаде (легкий йодный дефицит) и 37 мкг/л в Ташаузе (дефицит йода средней степени тяжести), при этом частота зоба у школьников в Ашхабаде составила 20%, в Ташаузе — 64% [3]. Указом президента республики в 1996 г. было вве-

дено обязательное йодирование всей пищевой поваренной соли с использованием стабильного йодата калия. Одновременно были проведены мероприятия по техническому оснащению предприятия "Гувлыдуз", что позволило наладить выпуск качественной йодированной соли. Существенную поддержку национальной программы и помощь в ее реализации оказали Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями (МСКИДЗ) и другие международные организации.

Эпидемиологические исследования, проведенные в Туркменистане в 1999 и 2000 гг., показали, что, несмотря на всеобщее йодирование соли, йодный дефицит сохранялся. Содержание йода в моче (медиана менее 100 мкг/л) указывало на недостаточную обеспеченность йодом населения. Учитывая эти данные, Министерство здравоохранения приняло решение увеличить с 1 января 2003 г. содержание йода в соли с 23 ± 11 до 40 ± 15 мг/кг.

Целью программы устранения йодного дефицита в Туркменистане являлась оптимизация потребления этого важного микронутриента населением на всей территории страны за счет всеобщего йодирования пищевой поваренной соли.

В настоящей статье представлены результаты национального репрезентативного исследования прогресса в устранении дефицита йода в питании населения Туркменистана в рамках программы всеобщего йодирования соли, проводимой в стране с 1996 г.

¹Авторы благодарят представительство ЮНИСЕФ в Туркменистане (Д. Аязову, Э. Джумаеву, Р. Молера, М. Шарифа) за техническую и финансовую поддержку национального репрезентативного исследования.

Материалы и методы

В январе—марте 2004 г. в Туркменистане было проведено общенациональное репрезентативное 30-кластерное эпидемиологическое исследование, в котором приняли участие 879 школьников в возрасте 8—10 лет, охватывающее все административные единицы страны. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями руководства "Методы изучения йоддефицитных заболеваний и мониторинг их устранения", подготовленного ЮНИСЕФ, ВОЗ и МСКЙДЗ [2].

Для получения репрезентативных результатов, отражающих реальную ситуацию с обеспеченностью йодом населения страны, проводили поэтапный случайный отбор школ и учащихся пропорционально численности школьников в отдельных административно-территориальных единицах страны. На этапе подготовки эпидемиологического исследования Министерство образования представило список, включающий 1701 школу, с подразделением по отдельным областям и районам.

Выбор школ для обследования проведен в 2 этапа. На первом этапе на основании списка школ, подготовленного Министерством образования, были отобраны районы, в которых затем проведено эпидемиологическое исследование. На втором этапе в каждом из отобранных на первом этапе районов случайным образом была выбрана одна школа. На третьем этапе в каждой из случайно выбранных 30 школ (кластерах) методом систематического случайного выбора отобраны 30 учащихся, у которых были собраны разовые порции мочи для определения концентрации йода.

Кроме того, качественным (с помощью экспресс-тестов) и количественным методами было исследовано содержание йода в образцах соли, которые дети принесли из дома. Объем лабораторных исследований представлен в табл. 1.

Определение йода проводили церий-арсенитовым методом после озоления образца мочи персульфатом аммония в лаборатории Научно-консультативного центра охраны здоровья матери и ребенка (НКЦ ОЗМР). Для внутреннего контроля качества использовали образец мочи со средней концентрацией 148 мкг/л, который применялся при каждом аналитическом исследовании. Внешний лабораторный контроль осуществлялся анали-

тической лабораторией (зав. Л. Иванова) Национального центра гигиены, медицинской экологии и питания (София, Болгария). Обнаружена хорошая корреляция между результатами, полученными в лаборатории НКЦ ОЗМР и лабораторией в Софии (в пределах 2SD). Результаты находились в приемлемом аналитическом диапазоне.

Результаты и их обсуждение

Известно, что йодный дефицит оказывает наиболее неблагоприятное воздействие на детей и женщин в детородном периоде, повышая риск рождения ребенка со сниженным интеллектом [1, 3]. С организационной точки зрения наиболее адекватным является эпидемиологическое обследование детей школьного возраста. Это обусловлено тем, что в Туркменистане практически все дети младшего школьного возраста (независимо от их социального и имущественного статуса) посещают школу. При этом уровень потребления йода школьниками репрезентативно отражает величину потребления йода населением страны в целом, так как школьники специально не получают профилактические препараты йода или обогащенные йодом продукты питания.

Обследование 879 детей, отобранных пропорционально численности населения во всех областях, позволило получить объективную картину обеспеченности йодом населения Туркменистана в целом. Следует отметить, что по объективным причинам не исследованы другие индикаторы обеспеченности населения йодом. В Туркменистане в настоящее время не существует системы скрининга врожденного гипотиреоза. Исследование распространности зоба у школьников предполагается провести в самое ближайшее время.

В табл. 2 представлены показатели медианы концентрации йода в моче по отдельным областям и по стране в целом.

Оптимальной (с точки зрения обеспеченности йодом) считается медиана концентрации йода в моче в пределах от 100 до 300 мкг/л [2]. Медиана концентрации йода в моче в целом по Туркменистану составляет 170 мкг/л, что указывает на адекватный уровень обеспеченности населения йодом.

Таблица 1

Объем лабораторных исследований

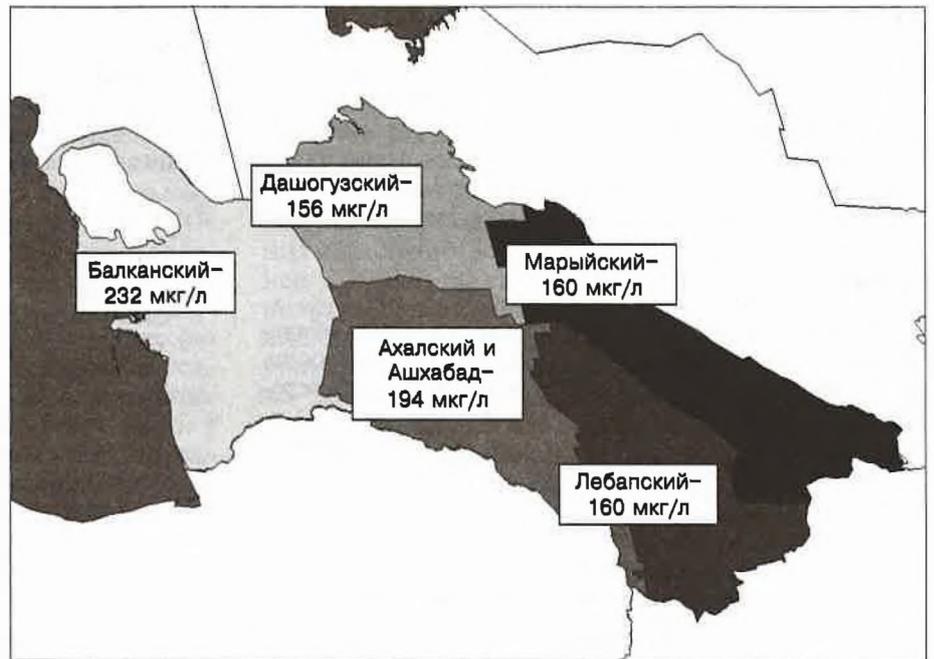
Область	Количество			
	кластеров	образцов мочи, исследованных на содержание йода	проб соли, исследованных с помощью экспресс-тестов	проб соли, исследованных методом титрования
Балканская	3	91	90	30
Ахалская и Ашхабад	7	208	210	70
Марыйская	7	206	210	105
Лебапская	7	205	210	105
Дашогузская	6	169	180	90
Всего...	30	879	900	400

Таблица 2

Показатели концентрации йода в моче у школьников Туркменистана

Область	Количество		Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Минимальное значение концентрации йода, мкг/л	Максимальное значение концентрации йода, мкг/л
	кластеров	образцов мочи			
Балканская	3	91	232	32	490
Ахалская и Ашхабад	7	208	194	37	430
Марыйская	7	206	168	18	560
Лебапская	7	205	160	20	380
Дашогузская	6	169	156,5	10	460
Всего...	30	879	170	10	560

На рисунке представлено географическое распределение медианы йодурии по отдельным областям Туркменистана. Наибольшая медиана йодурии (232 мкг/л) была выявлена в Балканской области. Это, видимо, связано с тем, что там расположено предприятие — единственный производитель йодированной соли в стране и сроки поставки йодированной соли с этого предприятия в торговую сеть минимальны. Определенную роль играет и близкое расположение Каспийского моря, поскольку в рационе питания населения этого велаята выше доля морской рыбы и морепродуктов, чем в других регионах.



Географическое распределение показателя медианы йодурии по областям Туркменистана.

По мере удаления от моря и предприятия по производству йодированной соли величина йодурии снижается до 194 мкг/л в Ахалской области и Ашхабаде и до 168—156 мкг/л в наиболее отдаленных областях — Марыйской, Лебапской и Дашогузской. Таким образом, жители этих 3 областей представляют собой группу наибольшего риска по развитию йодного дефицита, и в этих регионах необходимо проводить наиболее тщательный мониторинг как качества йодированной соли, так и содержания йода в моче.

При определении параметров йодной обеспеченности изучали частотное распределение концентрации йода в моче, т. е. определяли процент образцов мочи с концентрацией менее 20 мкг/л, от 20 до 49,9 мкг/л, от 50 до 99,9 мкг/л, который характеризует разные степени выраженности йодного дефицита. Оценивали также долю образцов с нормальными показателями концентрации йода — от 100 до 299 мкг/л и с повышенным уровнем йодурии — выше 300 мкг/л (табл. 3). Из табл. 3 следует, что лишь 4,6% образцов имели концентрацию менее 50 мкг/л, образцов мочи с содержанием йода более 300 мкг/л было 17,4%. Все это подтверждает оптимальный уровень обеспечения йодом населения Туркменистана.

Таблица 3

Частотное распределение концентрации йода в моче (в мкг/л) в Туркменистане

Область	Концентрация йода в моче									
	< 20		20—49,9		50—99,9		100—299		> 300	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Балканская	—	—	1	1,1	8	8,8	56	61,5	26	28,6
Ахалская и Ашхабад	1	0,48	13	6,3	25	12,0	126	60,5	43	20,6
Марыйская	3	1,45	13	6,3	24	11,7	133	64,5	33	16
Лебапская	—	—	10	4,8	36	17,6	128	62,4	31	15,1
Дашогузская	—	—	4	2,4	26	15,4	119	70,4	20	11,8
Всего...	4	0,45	41	4,6	119	13,3	562	64	153	17,4

В ходе исследования из домохозяйств были собраны 900 образцов соли, которые исследованы на содержание йода качественным и количественным методами. Качественное исследование с помощью наборов экспресс-теста проводили непосредственно в школе. Кроме того, 400 образцов соли были отобраны для количественного определения йода в лабораториях СЭС. Результаты исследований показали, что 100% образцов соли содержали йод и отвечали требованиям стандартов.

Помимо массовой профилактики ЙДЗ (обязательное йодирование соли), существует индивидуальная и групповая профилактика (для контингентов повышенного риска развития ЙДЗ, таких как беременные женщины). Однако, учитывая адекватную обеспеченность йодом всего населения страны, потребность в этих видах профилактики резко снижается.

Таким образом, результаты общенационального репрезентативного исследования свидетельствуют о достижении Туркменистаном цели устранения дефицита потребления йода населением страны (табл. 4). На это указывают адекватная концентрация йода в моче в обследованной репрезентатив-

Таблица 4

Индикаторы устранения йодного дефицита

Индикатор	Цель	Показатели
Концентрация йода в моче:		
медиана, мкг/л	100—300	170
доля образцов с концентрацией < 100 мкг/л, %	< 50	13,3
доля образцов с концентрацией < 50 мкг/л, %	< 20	4,6
Йодирование соли:		
доля домохозяйств, потребляющих качественную йодированную соль, %	> 90	100

ной группе школьников (медиана 170 мкг/л) и незначительное количество образцов с содержанием йода менее 100 мкг/л (13,3%) и менее 50 мкг/л (4,6%), что значительно меньше рекомендованных пороговых значений. Адекватное потребление йода достигнуто за счет всеобщего йодирования соли, а количество домохозяйств, потребляющих качественную йодированную соль, составляет 100%.

Выводы

1. В Туркменистане достигнуто всеобщее обязательное йодирование пищевой поваренной соли. В общенациональном репрезентативном исследовании, в котором приняли участие 879 школьников, доказано адекватное обеспечение населения йодом на всей территории страны (медиана йоду-

рии 170 мкг/л), при этом 100% домохозяйств использовали в питании качественную йодированную поваренную соль.

2. В 2004 г. ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ признали Туркменистан как страну, устранившую дефицит йода в питании населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002.
2. Методы изучения йоддефицитных заболеваний и мониторинг их устранения: Руководство для менеджеров программ. — ЮНИСЕФ, ВОЗ и МСКЙДЗ, 2004.
3. Gerasimov G., Haxton D. // SOS for a Billion / Eds B. Hetzel, C. Pandav. — New York, 1997. — P. 257–269.

Поступила 08.07.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.61-089:616.432-006.55-089.87

Е. И. Марова¹, С. Д. Арапова¹, Ю. К. Трунин², Г. С. Колесникова¹

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО—КУШИНГА

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ²НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Н. Коновалов) РАМН, Москва

С целью изучения эффективности нейрохирургического лечения болезни Иценко—Кушинга (БИК) нами проанализированы ранние и отдаленные результаты аденомэктомии у 99 пациентов (90 женщин и 9 мужчин) с БИК. Диагноз болезни Иценко—Кушинга был верифицирован на основании гормональных исследований, функциональных проб и результатов топической диагностики. Все пациенты имели активную стадию заболевания и опухоль гипофиза по данным МРТ. Из 99 больных у 75% была микроаденома гипофиза по данным МРТ, а у 25% — макроаденома. Не найдено корреляции между размерами опухоли, длительностью заболевания и выраженностью гиперкортицизма. Показанием к оперативному лечению являлась четко локализованная опухоль гипофиза по данным МРТ. Больные, как правило, хорошо переносили нейрохирургическую операцию и только у 12% были осложнения в виде приходящего несахарного диабета, что согласуется с данными литературы. Разработаны алгоритмы послеоперационного ведения таких пациентов. Полученные данные показали, что развитие в первые послеоперационные дни гормональной и клинической картины гипокортицизма служит хорошим прогностическим признаком радикально проведенной операции. Через 6 мес после операции у 82% пациентов наблюдалась ремиссия. При среднем сроке наблюдения 8,6 года ремиссия сохранялась у 69 (85,2%) из 81 пациента. Однако пациенты с БИК после операции должны находиться на диспансерном наблюдении, так как у 14% в отдаленном послеоперационном периоде развился рецидив заболевания.

Ключевые слова: трансфеноидальная аденомэктомия, болезнь Иценко—Кушинга.

To study the efficiency of neurosurgical treatment of the Itsenko-Cushing disease (ICD), the authors analyzed the early and late results of adenectomy in 99 patients (90 females and 9 males) with ICD. The diagnosis of ICD was verified on the basis of hormonal studies, functional tests, and the results of topic diagnosis. All the patients had an active stage of the disease and a pituitary tumor, as evidenced by magnetic resonance imaging (MRI). Out of the 99 patients, 75% had a microadenoma of the pituitary and 25% had its macroadenoma. No correlation was found between the sizes of a tumor, the duration of the disease, and the severity of hypercorticism. The indication for surgery was a well-defined localized pituitary tumor as verified by MRI. The patients tolerated a neurosurgery well and complications as incoming diabetes insipidus were observed only in 12%, which is in agreement with the data available in the literature. Algorithms were developed for postoperative management of these patients. The findings have indicated that the development of the hormonal and clinical signs of hypocorticism serves as a good predictive marker of a radically performed operation. Six months after surgery, 82% of the patients were at remission. At an average 8.6-year follow-up, remission continued to be in 69 (85.2%) of 81 patients. After surgery, patients with ICD should be, however, followed up since 14% developed a recurrence in the late postoperative period.

Key words: transphenoidal adenectomy, Itsenko-Cushing disease.

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) представляет собой тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарного генеза, обусловленное опухолью гипофиза (кортикотропиномой) или гиперплазией аденоматозных клеток, секретирующих повышенное количество адренотропного гормона (АКТГ), увеличением продукции кортизола корой надпочечников с развитием клинической картины гиперкортицизма.

Диагностика кортикотропином значительно улучшилась в последние годы в связи с внедрением в клиническую практику новых технологий и методов диагностики, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ). МРТ головного мозга, в том числе с применением парамагнитных контрастных средств, является методом выбора в диагностике микроаденом гипофиза и

кортикотропином в частности. С применением этих современных методов топической диагностики появилась возможность не только диагностировать кортикотропиному на ранней стадии заболевания, но и определить ее точную локализацию, размеры, направление роста и взаимоотношение с окружающими тканями и выбрать оптимальный метод лечения в каждом конкретном случае.

Опухоли гипофиза, по данным различных авторов, встречаются у 75—80% пациентов с БИК [10]. Эти опухоли чаще всего относятся к микроаденомам, характеризуются небольшим размером (до 10 мм) и располагаются в пределах турецкого седла. Так, по данным МРТ средний диаметр кортикотропином составляет обычно 5—6 мм. Однако у части пациентов кортикотропиномы могут представлять собой скопления мелких образований аденоматозной ткани в виде "гнезд", выявление которых затруднено. В некоторых случаях встречаются микроаденомы небольших размеров (менее 1—2 мм) и из-за определенных пределов разрешающей способности МРТ-исследования диагностика их затруднена. Реже встречаются макроаденомы гипофиза.

У некоторых пациентов с БИК имеет место диффузная гиперплазия аденогипофиза или гиперфункция кортикотрофов без формирования аденомы.

В работе, проведенной А. В. Воронцовым на базе ЭНЦ РАМН, было показано, что 72% всех выявленных кортикотропином располагались эндоселлярно и размеры их не превышали 1 см, 20% опухолей имели эндосупраселлярную локализацию, а 8% — пара- и инфраселлярное распространение [4]. Таким образом, данное исследование показало высокую диагностическую ценность МРТ в диагностике кортикотропином.

Учитывая, что БИК обусловлена наличием опухоли гипофиза, за последние годы изменились подходы к лечению этого тяжелого заболевания. Цель лечения больных БИК — обратное развитие клинических симптомов заболевания, нормализация уровня кортизола и АКТГ в плазме крови с восстановлением их суточного ритма и уровня кортизола в суточной моче.

Долгое время лечение БИК было направлено на подавление секреции глюкокортикоидов путем одно- или двусторонней адреналэктомии. Проводимая до начала 80-х годов лучевая гамма-терапия хотя и считалась патогенетическим методом лечения, однако к стойкому терапевтическому эффекту приводила лишь у 66% больных [6] и сопровождалась такими серьезными осложнениями, как лучевой некроз головного мозга, лучевое повреждение хиазмы и зрительных нервов, пангипопитуитаризм и т. д.

Научно-техническим прогрессом обусловлено появление нового поколения магнитно-резонансных компьютерных томографов, позволивших выявлять опухоли гипофиза на ранних этапах развития заболевания, а облучение пучками тяжелых заряженных частиц [12] и микрохирургическая техника [7, 8] существенно расширили возможности диагностики и лечения БИК. У эндокринологов

появилась альтернатива для выбора оптимального метода лечения в каждом конкретном наблюдении.

В настоящее время протонотерапия считается эффективным методом лечения БИК. В отличие от гамма-терапии эффективность этого метода высока и достигает 83%. У лиц молодого возраста (10—25 лет) с легкой формой заболевания протонотерапия используется как самостоятельный метод лечения с высокой (96%) эффективностью, а при средней и тяжелой формах заболевания ее используют в комбинации с односторонней адреналэктомией, при крайне тяжелой форме — с двусторонней адреналэктомией. Однако, учитывая физико-технические параметры протонного пучка, для проведения протонотерапии существует ряд противопоказаний, несколько ограничивающих применение этого метода: размер опухоли более 15 мм, экстраселлярное распространение опухоли, наличие синдрома "пустого" турецкого седла. Тем не менее до 90-х годов в нашей стране протонотерапия оставалась единственным патогенетическим методом лечения БИК.

Появление и стремительное развитие трансфеноидальной техники открыло новую эру в лечении БИК. Большинство авторов показывают, что быстрая и стойкая ремиссия заболевания после микрохирургической аденомэктомии при БИК наступает в 80—89% случаев. Этот метод практически не имеет противопоказаний и сопровождается минимальным количеством серьезных осложнений (около 3—5%) и минимальной послеоперационной летальностью (0—1%) [7, 9].

В настоящее время во всем мире как первичному методу лечения БИК при наличии аденомы гипофиза предпочтение отдается микрохирургической операции [1, 3, 6—10]. На сегодняшний день существует большое количество публикаций, свидетельствующих, что трансфеноидальная аденомэктомия при БИК является патогенетическим, самостоятельным, эффективным и безопасным методом лечения. Главным преимуществом оперативного вмешательства является быстрое (через 6 мес) наступление ремиссии заболевания в случае радикальной проведенной операции. Критериями клинко-гормональной ремиссии нейрохирургической операции являются обратное развитие клинических симптомов заболевания, нормализация уровня АКТГ и кортизола в плазме крови с восстановлением их суточного ритма, нормализация уровня кортизола в суточной моче и подавление продукции кортизола в крови малыми дозами дексаметазона. При регрессе основных клинических симптомов гиперкортицизма без нормализации суточного ритма секреции кортизола и АКТГ результат операции принято расценивать как улучшение. Операция считается неэффективной, если нет положительной динамики в клинической и гормональной картине заболевания через 6 мес.

На сегодняшний день в нашей стране широко используются 2 основных патогенетических метода лечения — нейрохирургический и радиотерапия пучками протонов. Вопрос о выборе метода лечения в каждом конкретном наблюдении решается индивидуально, но основным фактором, опреде-

ляющим выбор метода лечения, является наличие опухоли гипофиза.

В России впервые нейрохирургическое лечение БИК стало применяться с 90-х годов в Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (зав. отделением — проф. Б. А. Кадашев), а в последние годы в хирургическом отделении (зав. — проф. Н. С. Кузнецов) ЭНЦ РАМН.

К настоящему времени аденоэктомия проведена у 99 пациентов с БИК, отдаленные результаты которой представлены в этой статье. Результат трансфеноидальной аденоэктомии во многом зависит от тщательного предоперационного обследования больного и четкого дифференциального диагноза между БИК и другими формами гиперкортицизма, а также от размеров и топографического расположения опухоли.

Целью нашего исследования явилась оценка ранних и отдаленных результатов трансфеноидальной аденоэктомии у пациентов с БИК, а также выработка оптимальных показаний и противопоказаний для оперативного лечения. Оценка динамики клинической картины и гормонального статуса до и после операции дала возможность разработать конкретную схему послеоперационного ведения этих больных и более качественно прогнозировать ранние и отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 99 пациентов с БИК, которым была проведена аденоэктомия.

Все пациенты перед операцией обследованы в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН. С целью оценки степени активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы до лечения и в различные сроки после оперативного лечения у всех больных определяли суточный ритм секреции АКТГ и кортизола (8 и 23 ч) в сыворотке крови, уровень свободного кортизола суточной мочи, проведены малая и большая пробы с дексаметазоном. Топическую диагностику гипоталамо-гипофизарной области и надпочечников проводили с помощью МРТ и/или КТ головного мозга и надпочечников. МРТ головного мозга и надпочечников выполнена в отделении лучевой диагностики (зав. — доктор мед. наук А. В. Воронцов) ЭНЦ РАМН. Содержание в сыворотке крови АКТГ, кортизола и свободного кортизола суточной мочи определяли радиоиммунологическим методом в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) ЭНЦ РАМН.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средней \pm ошибка средней.

Результаты и их обсуждение

Проведенное обследование показало, что все пациенты имели активную стадию заболевания: у 85% больных БИК была средней тяжести, у 11% пациентов — среднетяжелая форма и у 4% — легкая

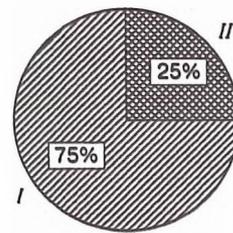


Рис. 1. Размеры опухолей по отношению к турецкому седлу.

I — микроаденомы; II — макроаденомы.

форма. При определении степени тяжести заболевания особое значение придавали выраженности остеопороза, состоянию углеводного и минерального обмена, функции сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

Из 99 больных только у 1 пациента размеры и характер роста аденомы требовали удаления опухоли транскраниальным доступом. Остальным больным удаление опухоли было проведено при помощи трансфеноидального доступа.

У 86 (87%) больных нейрохирургическая операция была проведена как первичный метод лечения БИК, а у 13 (13%) пациентов в разные сроки до аденоэктомии применялись другие методы лечения (лучевая терапия или односторонняя адреналэктомия), но без достижения ремиссии заболевания.

Из 99 пациентов было 90 женщин и 9 мужчин в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст 35,8 года). Длительность заболевания $2,5 \pm 0,6$ года.

Целью топической диагностики БИК является выявление опухоли гипофиза и гиперплазии надпочечников.

Как правило, первым этапом топической диагностики аденомы гипофиза принято считать рентгенологическое исследование (боковая краниограмма). По мнению некоторых авторов, существует ряд признаков, позволяющих предположить наличие микроаденомы гипофиза (остеопороз спинки турецкого седла, истончение его стенок и т. д.). Несмотря на это, краниография при диагностике кортикотропином имеет лишь вспомогательное значение, так как только у 42% больных имелись признаки микроаденомы, у остальных пациентов патологии по данным краниограммы отмечено не было.

Анализ данных диагностики опухоли гипофиза у больных БИК с помощью КТ и МРТ показал, что МРТ является методом выбора в диагностике кортикотропиномы, этой точки зрения придерживаются и зарубежные авторы [7, 13]. По нашим данным, у всех 99 пациентов до операции была диагностирована опухоль гипофиза. 75% всех выявленных кортикотропиномы были микроаденомами, располагались эндоселлярно и размеры их не превышали 1 см; 25% опухолей были макроаденомами, которые имели эндосупраселлярную локализацию с пара- и инфраселлярным распространением (рис. 1).

Зависимости размеров опухоли гипофиза от длительности заболевания, выраженности гиперкортицизма и степени тяжести заболевания выявлено не было. Не найдено также корреляции между

размером опухоли и уровнем АКТГ и кортизола в плазме крови и суточной моче.

Показанием к аденомэктомии, по нашим данным, являлась четко локализованная по МРТ или КТ опухоль гипофиза.

Операцию производили под эндотрахеальным наркозом, в положении больного полусидя, которое обеспечивает снижение центрального венозного давления и тем самым уменьшает кровоточивость тканей в носовом канале. Для удаления аденомы гипофиза используется эндоназальный трансфеноидальный доступ по Грифицу в модификации Ю. К. Трунина. Особенности доступа состоят в следующем: пересечение носовой перегородки осуществляют в задних ее отделах, отступив от передней стенки клиновидной пазухи на 10–15 мм, с предварительным рассечением слизистой оболочки. После отсепарирования слизистой производится резекция носовой перегородки и трепанация передней стенки основной пазухи. Слизистая, выстилающая основную пазуху, удаляется, после чего производится трепанация дна и передней стенки турецкого седла. Турецкое седло вскрывается широко: по сторонам — до края обоих пещеристых синусов, кверху — до места соединения диафрагмы турецкого седла с бугорком седла, книзу — до горизонтальной площадки основания турецкого седла. После этого производится пункция полости турецкого седла. При этом уточняются анатомические ориентиры и удаляется кистозная часть опухоли. Твердая мозговая оболочка вскрывается крестообразным разрезом, после чего с помощью микрохирургических ложек и отсоса производится удаление опухоли. После ее удаления на экране электронно-оптического преобразователя наблюдается отчетливое просветление на месте опухоли. Заключительный этап операции — поэтапная тампонада полости седла гемостатической губкой с пластикой турецкого седла костным фрагментом носовой перегородки.

При сравнении сложности проведенной операции нейрохирургами было отмечено, что у первично оперированных больных операция протекала менее травматично и опухоль удалялась более радикально, чем у пациентов, которым до этого была применена лучевая терапия.

Трансфеноидальная аденомэктомия чаще всего хорошо переносится даже при среднетяжелой форме заболевания. Послеоперационная летальность составляет 0–1%, а количество осложнений — 2–15%. При этом было показано, что количество осложнений и летальных исходов больше всего связано с опытом оперирующих хирургов.

По данным литературы, наиболее часто причиной осложнений после операции являются: назальная ликворея, послеоперационный менингит, изолированные (гайморит, фронтит и т. д.) или распространенные (пансинусит) воспалительные процессы в придаточных пазухах (0–8%), перфорация носовой перегородки (0–7%), сосудистые нарушения (0–1,4%), несахарный диабет в раннем послеоперационном периоде (0–12%). Более серьезные осложнения при удалении кортикотропином встречаются крайне редко и в основном при удале-

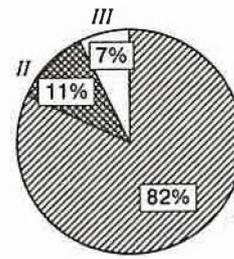


Рис. 2. Клиническая эффективность аденомэктомии при БИК через 6 мес.

I — ремиссия заболевания (82% пациентов); II — без эффекта (11% пациентов); III — клиническое улучшение (7% пациентов).

нии макроаденом с выраженной инвазией в окружающие структуры [7–9].

Гипокортицизм, который развивается примерно у 30–40% пациентов, является хорошим прогностическим признаком радикально проведенной операции.

В нашем исследовании послеоперационные осложнения наблюдали у 12% пациентов. Наиболее часто отмечали транзиторный несахарный диабет в раннем послеоперационном периоде, который не требовал длительного лечения. В единичных случаях зафиксированы назальная ликворея и воспалительные процессы в придаточных пазухах (гайморит).

В отделении нейроэндокринологии для оценки эффективности аденомэктомии разработан алгоритм обследования пациентов.

- Исследование ритма секреции АКТГ и кортизола в плазме крови в ранний послеоперационный период (7–10 дней). При клинических и гормональных признаках гипокортицизма назначается заместительная гормональная терапия (глюкокортикоиды и минералокортикоиды в индивидуальных дозах).

- Обследование через 6 мес после операции для оценки начала ремиссии или ремиссии заболевания (определение ритма секреции кортизола и АКТГ, исследование суточной экскреции кортизола в суточной моче и проведение малой пробы с дексаметазоном). Проба по Зимницкому (для исключения послеоперационного несахарного диабета).

- Обследование через 12 мес и затем ежегодно, как минимум в течение 5–7 лет после операции, для исключения рецидива заболевания (определение ритма секреции кортизола и АКТГ, исследование суточной экскреции кортизола в суточной моче и проведение малой пробы с дексаметазоном, проведение МРТ головного мозга).

По нашим данным, у подавляющего большинства больных уже через 7–10 дней после успешно проведенной операции отмечаются улучшение самочувствия, уменьшение аппетита, головных болей и некоторый регресс основных симптомов гиперкортицизма (снижение АД, побледнение стрий, снижение массы тела), а также снижение уровня кортизола в плазме крови и экскреции кортизола в суточной моче.

Развитие в первые дни после операции клинической и гормональной картины гипокортицизма

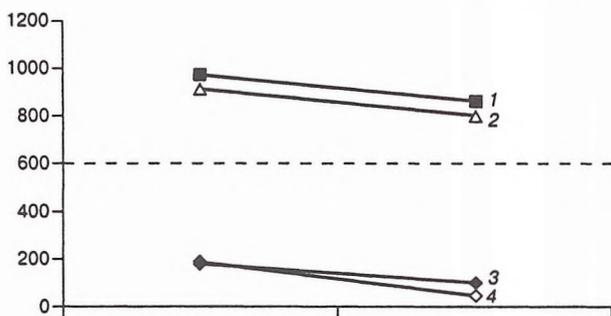


Рис. 3. Малая проба с дексаметазоном у больных БИК до операции и через 6 мес после аденомэктомии.

По оси ординат — уровень кортизола (в нмоль/л). 1 — до операции, 2 — операция без эффекта, 3 — после эффективной операции, 4 — контроль (норма).

служит хорошим прогностическим признаком радикально проведенной операции, но окончательная оценка эффективности аденомэктомии проводится не ранее чем через 6 мес после операции.

По нашим данным, в первые дни после операции клиническая и гормональная картина гипокортицизма, которая требовала назначения заместительной гормональной терапии, развилась у 45% пациентов.

Анализ полученных данных показал, что через 6 мес после проведенной операции у 81 (82%) из 99 пациентов была отмечена клинико-гормональная ремиссия заболевания (рис. 2).

У 7% пациентов ремиссии заболевания отмечено не было, но у них наблюдалось клиническое улучшение состояния, которое сопровождалось достоверным снижением уровней кортизола в плазме крови и суточной моче по сравнению с показателями до операции ($p < 0,01$). Состояние пациентов было расценено как клиническое улучшение.

У 11% больных нейрохирургическая операция оказалась неэффективной. У этих пациентов не было отмечено снижения уровней кортизола и АКТГ по сравнению с показателями до операции. В связи с отсутствием эффекта от операции данным больным были применены другие методы лечения (блокаторы стероидогенеза, радиотерапия, адrenaлэктомия).

Все пациенты с БИК после аденомэктомии нуждаются в ежегодном обследовании, так как кортикотропиномы имеют склонность к рецидивированию.

Известно, что при активной фазе заболевания у пациентов с БИК [2] снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к кортикостероидам (дексаметазону).

До операции у всех больных снижения содержания в плазме крови кортизола после приема 1 мг дексаметазона не наблюдалось (рис. 3).

После успешно проведенной операции наряду с регрессом основных симптомов заболевания были восстановлены и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковые взаимоотношения. У всех больных, находившихся в ремиссии заболевания, исходный уровень кортизола был в пределах нормы, а результаты теста соответствовали таковым у здоровых лиц (отмечалось снижение уровня кортизола более чем

на 50% от исходного уровня), при отсутствии ремиссии заболевания тест был отрицательный. Мы рекомендуем использовать малый тест с дексаметазоном после удаления опухоли у больных БИК с целью прогнозирования или выявления раннего рецидива заболевания.

Через 1 год после операции у всех пациентов (81 больной) сохранялась клинико-гормональная ремиссия заболевания. Таким образом, наши данные аналогичны результатам, опубликованным в литературе (80—85%) по анализу эффективности аденомэктомии у больных БИК через 1 год после операции [7—9, 11].

Несмотря на очевидные успехи в нейрохирургическом лечении БИК, у 15—25% пациентов возникают рецидивы в течение 10 лет. Было показано, что клинико-биохимическая ремиссия при БИК сохраняется у 83% больных через 2 года, у 79% — через 5 лет, у 75% — через 10 лет после нейрохирургической операции [7—9].

Основными факторами риска развития рецидива считаются неполное удаление опухоли, чаще всего связанное с ее инвазией в окружающие структуры (в частности, в кавернозный синус), и наличие большого количества митозов с клеточным атипизмом клеток в удаленной опухоли.

Такие факторы, как возраст, пол, длительность и степень тяжести заболевания, уровень кортизола и АКТГ в плазме крови, по мнению ряда авторов, существенно не влияют на возможность развития рецидива заболевания после достижения полной клинико-гормональной ремиссии заболевания.

В нашем исследовании при 15-летнем сроке наблюдения (средний срок 8,6 года) показано, что у 69 (85,2%) пациентов из 81 сохраняется длительная ремиссия заболевания, у 12 (14,8%) больных в различные сроки после операции развился рецидив заболевания. При анализе уровня кортизола в раннем послеоперационном периоде у этих 12 больных не отмечено признаков надпочечниковой недостаточности. У 3 пациенток рецидив был спровоцирован беременностью.

Наши данные согласуются с результатами ретроспективных многоцентровых исследований по эффективности аденомэктомии, проведенных в 25 европейских странах с участием 668 пациентов [8].

С целью исследования потенциальной роли клинических и гормональных факторов в прогнозировании результата оперативного лечения некоторые из них были проанализированы. Выявлено, что о полном удалении опухоли свидетельствуют низкие уровни кортизола в плазме крови и суточной моче, а также АКТГ в раннем послеоперационном периоде (5—10 дней) и признаки надпочечниковой недостаточности, требующие назначения заместительной терапии. При отсутствии у пациента признаков надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде необходимо длительное наблюдение за этим пациентом из-за высокой вероятности рецидива.

Для лечения рецидива БИК применяют как повторные операции (при четком выявлении опухоли гипофиза по данным МРТ), так и радиотерапию. Иногда требуется комбинирование указанных ме-

тодов с односторонней адреналэктомией. В нашем исследовании 2 пациентам была проведена повторная операция с ремиссией заболевания в течение 5 лет. Остальным пациентам проведена радиотерапия (протонотерапия и гамма-терапия), приведшая к ремиссии заболевания.

Выводы

1. Трансфеноидальная аденомэктомия у пациентов с БИК показана при четко локализованной по МРТ опухоли гипофиза независимо от ее размеров.

2. Аденомэктомия является безопасным и эффективным методом лечения с минимальным уровнем осложнений и смертности. При этом развивается быстрая ремиссия заболевания, которая может достигать 82% через 6 мес после операции.

3. Хорошим прогностическим признаком радикального удаления опухоли и длительной ремиссии заболевания является развитие клинических и гормональных признаков надпочечниковой недостаточности в ближайший период после операции (7–10 дней), требующей назначения заместительной гормональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арапова С. Д., Марова Е. И., Трунин Ю. К. и др. // Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. — СПб., 2001. — С. 430.
2. Арапова С. Д. // Врач. — 2002. — № 7. — С. 33–34.
3. Арапова С. Д., Марова Е. И., Трунин Ю. К. и др. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Материалы конф. — М., 2003. — С. 139–148.
4. Воронцов А. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — С. 10–18.
5. Нейроэндокринология. Клинические очерки / Под ред. Е. И. Маровой. — Ярославль, 1999. — С. 92–251.
6. Федосеева Г. И. Клиническая оценка эффективности дистанционной лучевой терапии при болезни Иценко—Кушинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1974.
7. Anggard A., Hoyby C. // Off. J. Pituitary. — 2000. — Vol. 3, N 3. — P. 25.
8. Bochicchio G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 8, N 11. — P. 3114–3120.
9. Chee G. H., Mathias D. B., Games R. A. // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 617–626.
10. Hermus Ad. R. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 151–152.
11. McCance D. R., Besser M., Atkinson A. V. // Clin. Endocrinol. — 1996. — Vol. 44. — P. 1–6.
12. Mahmoud-Ahmed Ashraf S., Suh John H. // Pituitary. — 2002. — Vol. 5, N 3. — P. 175–180.
13. Mampalam T. J., Gittos N. B., Wilson C. B. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 109, N 2. — P. 211.

Поступила 18.07.05

© Т. В. СЕМИЧЕВА, С. К. ГОРЕЛЫШЕВ, 2006

УДК 616.831.41-006.2.03-053.2-07

Т. В. Семичева¹, С. К. Горелышев²

ГАМАРТОМЫ ГИПОТАЛАМУСА У ДЕТЕЙ¹

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — академик РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ²Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — академик РАМН А. Н. Коновалов) РАМН, Москва

Представлены данные, полученные при обследовании и лечении детей с преждевременным половым развитием (ППР), являющимся результатом редкой мальформации мозга — гипоталамической гамартомы. Проанализированы результаты 27 наблюдений, что является одной из самых крупных серий мировых наблюдений данной патологии. Наибольший интерес представляют проведенные авторами клинико-анатомические сопоставления, позволяющие определить заинтересованность различных структур гипоталамуса в развитии конкретных эндокринных нарушений. Для парагипоталамической локализации гамартом (педункулярный тип) характерно наличие симптомов ППР, при интрагипоталамической локализации (сессильный тип), помимо ППР, имеются судорожные типичные симптомы (приступы насильственного смеха). Для супрагипоталамической локализации типичными являются дiencephalic нарушения (ожирение, несахарный диабет). Представлены результаты хирургического и гормонального лечения (применение длительно действующих аналогов ЛГ-РГ), доказана высокая эффективность консервативного лечения и малая эффективность, сопряженная с высоким риском осложнений, оперативного лечения.

Ключевые слова: гамартомы, гипоталамус, дети.

The paper presents the data of examination and treatment of children with pubertas precox (PP) resulting from hypothalamic hamartoma, a rare malformation of the brain. It analyzes the results of 27 cases that is one of the largest series of cases in the world literature. Of the greatest interest are the clinical and anatomic comparisons presented by the authors, which make it possible to define the involvement of different hypothalamic structures in the development of specific endocrine disorders. When located parahypothalamicly, hamartomas (a peduncular type) are characterized by the symptoms of PP; when located intrahypothalamicly (a sessile type), in addition to PP, there are convulsive typical symptoms (compulsive laughter attacks). At the suprahypothalamic site, there are commonly diencephalic disorders (obesity, diabetes insipidus). The paper provides the results of surgical and hormonal treatment (the use of long-acting luteinizing hormone-releasing hormone analogues), evidence for the high efficiency of medical treatment and the low efficiency attended by a high risk of complications, surgical treatment.

Key words: hamartoma, hypothalamus, children.

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

Гамартомы, или "неправильно сформированные эмбриональные тканевые комплексы опухолевого вида без видимых признаков прогрессирующего роста" [17], могут встречаться в любых тканях и органах, в том числе и в головном мозге. Одним из частых мест локализации гамартом является гипоталамус. Несмотря на то что о гамартомах гипоталамуса было известно уже давно, их прижизненная диагностика стала возможной лишь при введении в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ). В настоящее время в литературе представлено около 90 наблюдений больных с этой патологией. Ведущим клиническим проявлением гипоталамических гамартом является синдром преждевременного полового развития (ППР), отмечаемый у 74% больных [1, 10, 13]. Кроме того, для гамартом данной локализации характерны приступы насильственного смеха и нарушения эмоциональных поведенческих реакций, которые отмечаются у 48% больных [2, 11, 16]. Патогенез ППР объясняется особенностями гистологической структуры гамартом, большинство из которых состоит из элементов глии и нейронов, содержащих гранулы Гн-РГ. Эктопированные Гн-РГ-нейроны не подвергаются воздействию ингибирующих факторов, блокирующих Гн-РГ-секрецию в период детства. В результате Гн-РГ секретируется в высокоамплитудном импульсном режиме, что приводит к повышению уровня гонадотропных и половых гормонов и развитию клинических симптомов ППР [7, 9, 10].

В течение последних 10 лет детская клиника ЭНЦ РАМН и детское отделение НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН проводили совместные исследования по изучению клинических и гормональных особенностей гипоталамических гамартом различной локализации, оценке эффективности хирургических и консервативных методов терапии. В настоящей работе анализируются данные обследования и результаты лечения 27 детей с гипоталамическими гамартомами, что является одной из самых крупных серий мировых наблюдений данной патологии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 27 детей (9 мальчиков и 18 девочек) в возрасте от 2,5 года до 15 лет. Оценка степени полового развития производили по стандартам Tanner—Marshall. Объем тесткул определяли с помощью орхидометра "Prader", объем яичников — ультрасонографическим методом. Рост измеряли с помощью стадиометра "Holstain Ltd" с точностью до 0,5 см. Полученные данные трансформировали в SDS роста, определяемый по формуле

$$SDS = (X - X^*)/SD,$$

где X — рост ребенка, X^* — средний рост для данного пола и хронологического возраста, SD — стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста.

МРТ проводили на аппаратах "Magnetom" 42SP ("Siemens") с напряженностью магнитного поля 1,0 Т и "Signa Gosisont" ("General Electric") с напря-

женностью магнитного поля 1,5 Т. Для контрастного усиления в ряде случаев использовали "Magnevist" или "Omniscan".

Тест с аналогом Гн-РГ проводили путем интраназального введения бусерелина. Кровь для исследования уровня ЛГ и ФСГ брали до введения бусерелина и через 1 и 4 ч после него.

Для оценки процессов роста использовали стандартные ростовые показатели: SDS роста, отношение костного возраста к хронологическому, ожидаемый конечный рост. Костный возраст определяли на основании данных рентгенограммы кистей рук с оценкой по стандартам Bauley—Penneau. Ожидаемый конечный рост рассчитывали на основании данных достигнутого костного и линейного роста по таблицам Greulich—Pyle.

Результаты и их обсуждение

Топографические варианты гипоталамических гамартом и клиничко-анатомические корреляции

В течение последнего 10-летия, когда благодаря широкому применению МРТ стало возможным диагностировать гипоталамические гамартомы прижизненно, внимание исследователей было направлено на выявление взаимосвязи между анатомо-топографическими характеристиками образования и его клиническими проявлениями. В результате была предложена классификация, разделяющая гамартомы на 2 большие группы в зависимости от их расположения по отношению к гипоталамусу [3, 5, 18]. Парагипоталамические (или педункулярные) гамартомы располагаются ретроселлярно, прикрепляясь тонкой ножкой к серому бугру или мамиллярным телам. При этом типе гамартом не происходит никакой деформации или смещения гипоталамических структур. Клинически проявляются только симптомы ППР. Интрагипоталамические (или сессильные) гамартомы прилежат к серому бугру на широком основании или находятся в его толще. Для этого типа гамартом характерны приступы насильственного смеха, симптомы ППР отмечаются только в половине случаев. Большинство исследователей приходят к выводу, что размеры образования не оказывают влияния на клинические проявления заболевания, основная роль принадлежит именно топографии гамартомы по отношению к гипоталамусу.

По результатам нашего исследования мы предлагаем выделять 3 варианта локализации гамартом по отношению к гипоталамусу, которые имеют существенные различия в клинической картине заболевания (рис. 1).

С наибольшей частотой (у 18 детей; 67%) встречался так называемый педункулярный (инфрагипоталамический) тип, при котором гамартома имела округлые очертания с ровными контурами и прилежала к вентральной поверхности гипоталамуса узким основанием или ножкой (см. рис. 1, а).

У 4 (15%) больных был выявлен интрагипоталамический (сессильный) тип локализации, при котором образование замещало собой участок серого

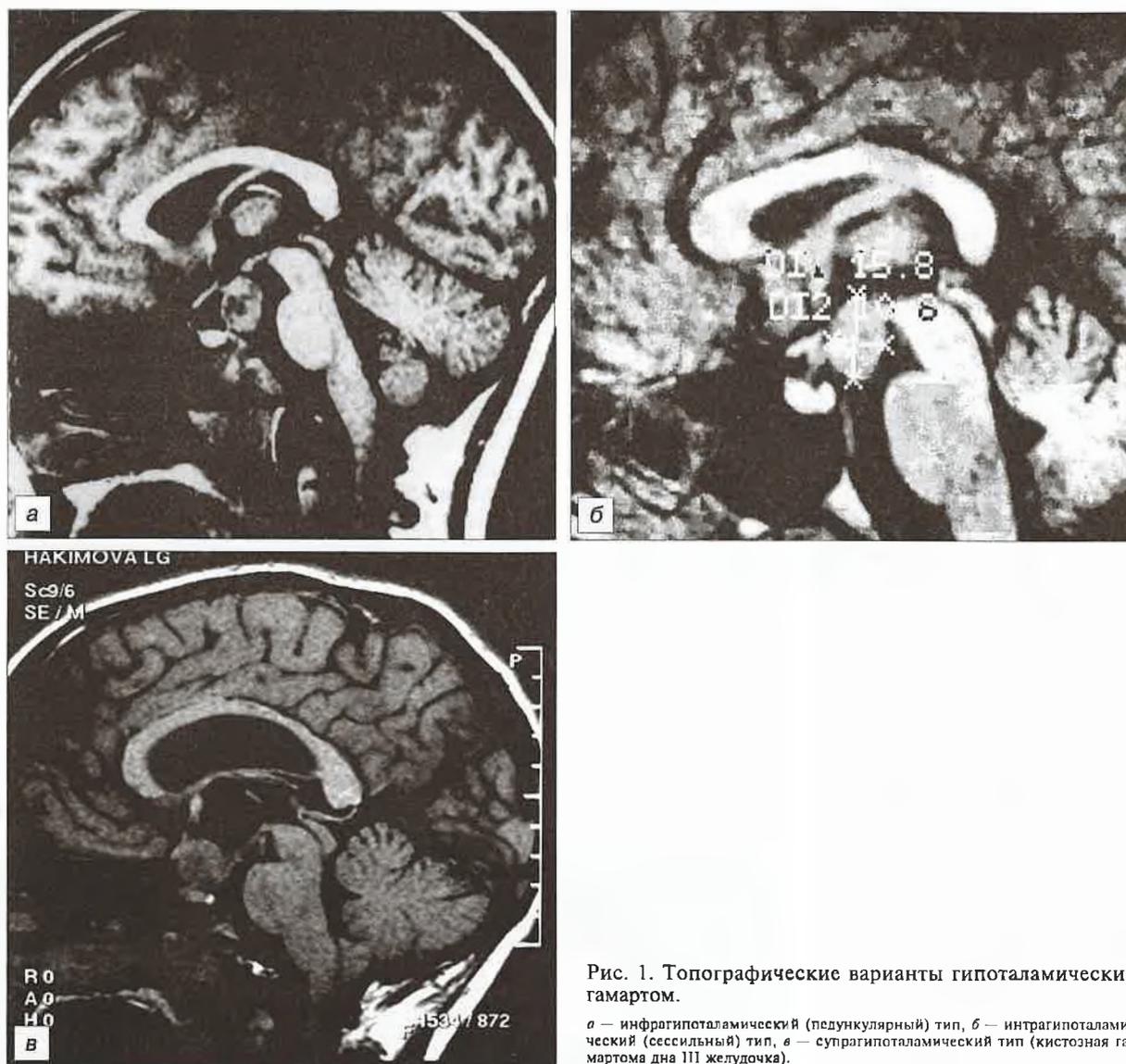


Рис. 1. Топографические варианты гипоталамических гамартом.

а — инфрагипоталамический (педункулярный) тип, б — интрагипоталамический (сессильный) тип, в — супрагипоталамический тип (кистозная гамартома дна III желудочка).

бугра, прилегая к его вентральной поверхности на широком основании (см. рис. 1, б).

У 5 (18,5%) больных установлен супрагипоталамический тип локализации, при котором образование располагалось в области хиазмального рецессуса III желудочка и прилегало к серому бугру с дорсальной поверхности (см. рис. 1, в).

Образования любой локализации имели идентичные плотностные характеристики. При T1-взвешенном режиме сигнал являлся гомогенным и изоинтенсивным по отношению к серому веществу мозга. Однако в T2-взвешенном режиме сигнал был высокоинтенсивным и сравнимым с сигналом от белого вещества мозга.

У всех 18 детей с педункулярным типом локализации гамартом синдром ППР являлся единственным клиническим проявлением заболевания.

При сессильном типе ППР выявлено только у 2 из 4 больных. Однако у всех детей присутствовал синдром насильственного смеха. У 1 ребенка имелись также врожденные аномалии развития: брахидактилия, синдактилия, полидактилия, гипертелоризм, эпикант, что было расценено как вариант

синдрома Polliter—Hall (сочетание гамартмы с постаксиальной полидактилией).

Из 5 пациентов с супрагипоталамическим типом локализации гамартом симптомы ППР отмечены только у 2 детей. У 3 пациентов были выявлены зрительные нарушения (снижение остроты зрения, скотомы, гипопсии). У 3 больных имелись аномалии развития (гипоплазия червя мозга, дермоидная киста грудной клетки, выраженный сколиоз). У 2 больных наблюдались клинические симптомы нейрофиброматоза. У 1 ребенка выявлены клинические симптомы несахарного диабета.

Таким образом, локализация гамартом обуславливает клинические проявления заболевания. Синдром ППР является единственным проявлением заболевания и отмечается у 100% больных с инфрагипоталамическим (педункулярным) типом, при котором образование локализуется за пределами гипоталамуса. Синдром насильственного смеха присутствует у всех больных с интрагипоталамическим (сессильным) типом, симптомы ППР отмечены у 50% этих пациентов. Из 5 больных с супрагипоталамической локализацией гамартом синдром

Таблица 1

Клинико-анатомические корреляции при гамартомах различной локализации

Тип гамартоты	Число больных	ППР	Насильственный смех	Хиазмально-диэнцефальные нарушения
Инфрахипоталамический	18	18		2
Интрагипоталамический	4	2	4	2
Супрахипоталамический	5	3		5

ППР отмечен только у 2 больных, хиазмально-селлярные нарушения являются типичными для этого типа новообразований (табл. 1).

Синдром ППР у больных с гамартомами гипоталамуса

Характерной особенностью ППР у детей с гипоталамической гамартомой является чрезвычайно раннее интенсивное развитие вторичных половых признаков. У 70% обследуемых детей клинические симптомы ППР появились в течение первых 3 лет жизни и только у 30% — в период жизни от 3 до 5 лет (рис. 2). У девочек менархе и телархе практически совпадали, средний возраст прихода менархе составил $1,6 \pm 0,4$ года. У девочек, обследованных впервые к 5—6,5 годам жизни, половое развитие было практически завершено, менструации носили регулярный характер. Объем яичников и размеры матки при ультразвуковом исследовании соответствовали половозрелому возрасту. У мальчиков, обследуемых через 1,5—2 года после манифестации заболевания, половое развитие соответствовало III—IV стадиям Таппера, объем яичек достигал 15—20 мл.

Интенсивная секреция половых гормонов отражалась на антропометрических показателях, значительно ускоряя скорость роста и скелетное созревание. SDS роста у девочек колебался от 2,8 до 6,2, у мальчиков — от 3,5 до 6,3. Соотношение костного возраста к хронологическому составляло $2,7 \pm 0,5$ у девочек и $2,9 \pm 1,7$ у мальчиков. Интенсивный процесс костной дифференцировки значительно ухудшал расчетный показатель конечного роста детей, составивший для девочек $139,6 \pm 4,3$ см и для мальчиков $150,0 \pm 3,5$ см. Конечный достигнутый рост у обследуемых детей, не получавших лечение, колебался у девочек от 134 до 139 см, у мальчиков от 144 до 148 см.

Гонадотропная и гонадная функции у детей с гамартомами характеризуются быстрым нарастанием уровня гонадотропных и половых гормонов. Однако индивидуальные значения базальных уровней гонадотропных гормонов имели широкий диапазон колебаний от препубертатных до взрослых значений. Наиболее достоверная информация о характере гонадотропной функции получена при исследовании гонадотропинов в ходе теста с аналогом Гн-РГ — бусерелином. У всех девочек ответ лютеинизирующего гормона (ЛГ) на стимуляцию соответствовал характеру ответа взрослых женщин в фолликулярную фазу цикла и в среднем составил $41,9 \pm 3,1$ Ед/л ($32,3—50,8$ Ед/л). У мальчиков характер ответа ЛГ соответствовал достигнутой стадии пубертата и в среднем составил $22,2 \pm 4,7$ Ед/л ($16,8—29,5$ Ед/л). Уровень эстрадиола (Э2) у девочек колебался от 270,8 до 812,5 пмоль/л и в среднем составлял $543,7 \pm 183,4$ пмоль/л, что соответствует средним значениям Э2 у здоровых женщин в фолликулярную фазу цикла. Уровень тестостерона у мальчиков колебался от 10,4 до 15,7 нмоль/л и в среднем составил $13,2 \pm 1,5$ нмоль/л, что соответствует III—IV стадиям пубертата.

Таким образом, гамартоты гипоталамуса приводят к быстрому половому созреванию, полностью завершающемуся к 4—5 годам жизни. Следствием этого является быстрое созревание костного скелета и резкое ухудшение прогноза роста.

Предполагаемый патогенез ППР у пациентов с гипоталамическими гамартомами принято объяс-

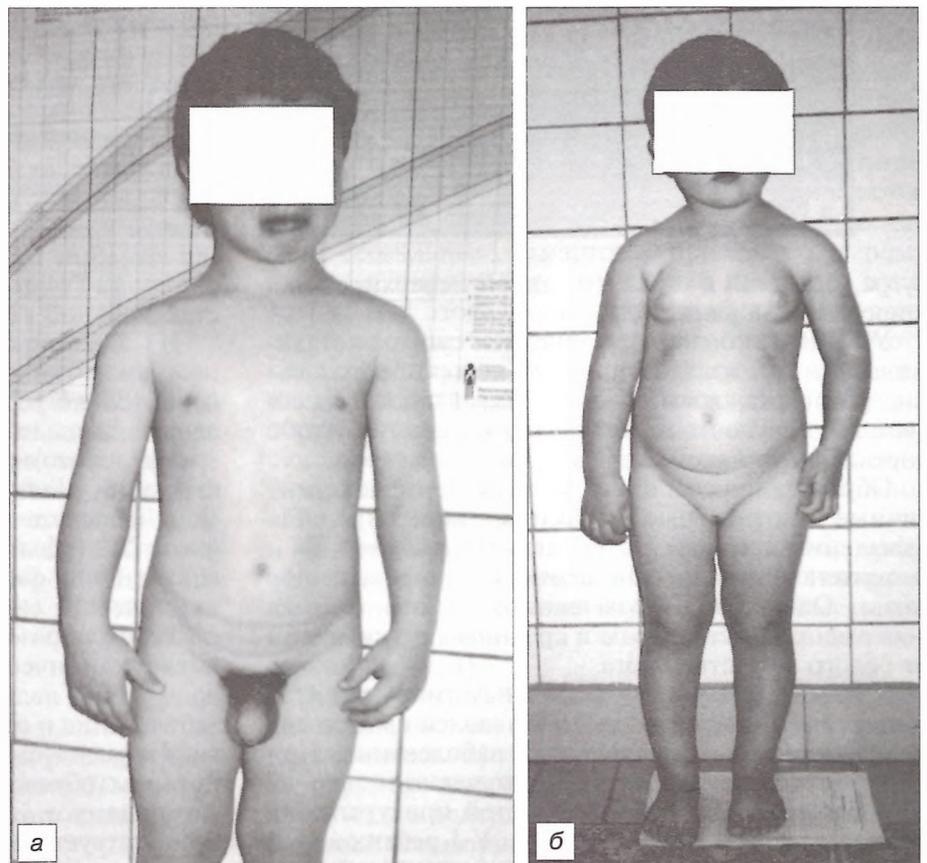


Рис. 2. Симптомы ППР у мальчика 3,5 лет (а) и девочки 2 лет (б) с инфрахипоталамическими гамартомами.

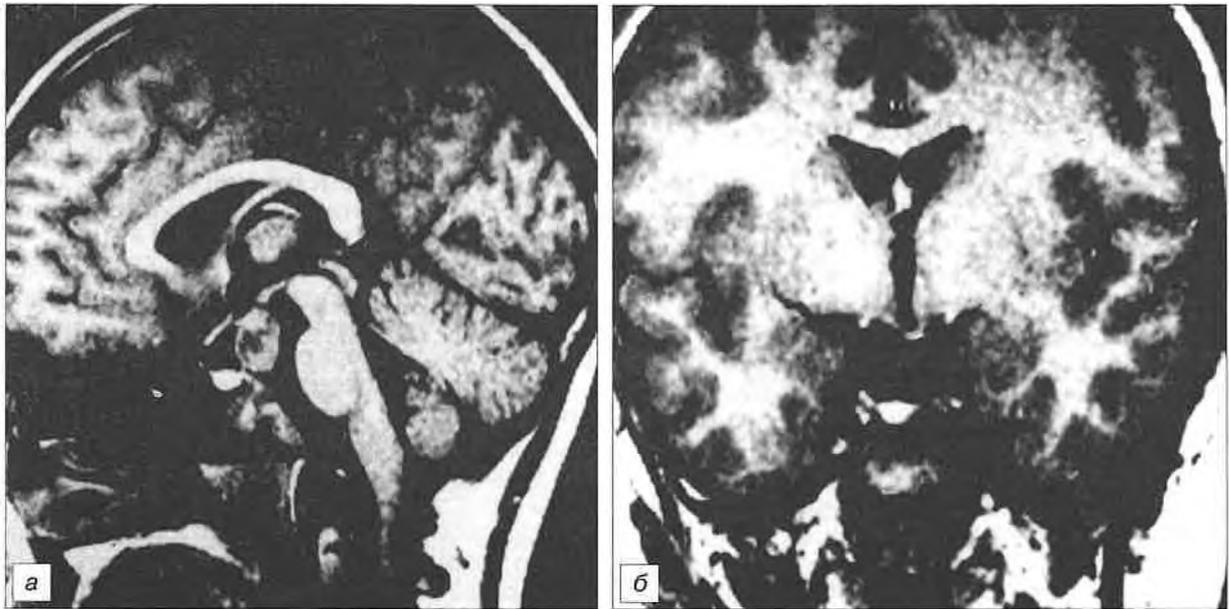


Рис. 3. МРТ больного с инфрагипоталамической гамартомой до оперативного лечения (а) и после радикального удаления (б).

нять высокой секрецией Гн-РГ-нейронами, содержащимися в ткани гамартоты. Это предположение основано на данных гистологических исследований гамартот, подтверждающих наличие нейросекреторных гранул, содержащих большое количество Гн-РГ. В этом случае предполагается, что концентрация Гн-РГ превышает критическое количество, которое может блокироваться центральными ингибирующими факторами, или эктопия Гн-РГ-секретирующих нейронов не позволяет осуществлять блокаду секреции Гн-РГ за счет паракринных и аутокринных механизмов [9, 12, 13]. Однако имеются данные об отсутствии нейронов в ткани гамартот, состоящих из одних элементов астроглии, но тем не менее сопровождающихся симптомами ППР. При этом гамартоты имеют только определенную локализацию: в области мамиллярных тел, в проекции аркуатных ядер. При аналогичной локализации другие новообразования и аномалии ЦНС могут сопровождаться симптомами ППР (астроцитомы, арахноидальные кисты). Предполагается, что в этих случаях происходит механическое раздражение срединного возвышения, стимулирующее секрецию Гн-РГ и нарушающее межнейрональные ингибирующие факторы. Недавно была высказана интересная гипотеза, предполагающая ведущую роль клеток астроглии в стимуляции секреции Гн-РГ. Контактная с нейронами в области срединного возвышения, клетки астроглии экспрессируют большое количество TGF α — пептида, стимулирующего секрецию Гн-РГ [8].

Лечение гипоталамических гамартот

Основным негативным последствием, обусловленным гипоталамическими гамартотами, является чрезвычайно раннее и быстро прогрессирующее ППР, приводящее к ухудшению ростового прогноза и поведенческим нарушениям. Реже встречаются

пароксизмальные судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии. На сегодняшний день в мировой практике используются 2 принципиальных подхода к выбору лечения пациентов с гипоталамическими гамартотами: хирургический и медикаментозный, направленные на ликвидацию основных симптомов заболевания (ППР и судорожные приступы) [4–6, 10, 14, 15]. В настоящей работе представлены результаты по применению различных методов коррекции клинических симптомов, определяемых гипоталамическими гамартотами различной локализации.

Хирургическое лечение

У 11 детей (6 мальчиков и 5 девочек) произведено хирургическое удаление гамартоты. Для доступа использовали птериональный подход. У 8 пациентов гамартота по данным МРТ визуализировалась вне пределов гипоталамуса (инфрагипоталамический, педункулярный тип). При этом типе локализации гамартота должна соединяться с гипоталамусом тонким "стеблем". По данным, представленным в зарубежной литературе, операция в этом случае сводится к пересечению этого "стебля" и выделению гамартоты из арахноидальных срощений с артериями виллизиева круга и ствола мозга [14, 15]. Во всех наших случаях в ходе операции мы ни разу не обнаружили отчетливого "стебля". Образование имело довольно плотную консистенцию в периферических, удаленных от гипоталамуса отделах. Ближе к гипоталамической области ткань гамартоты становилась более мягкой, светлой и граница с веществом мозга полностью терялась. В связи с этим мы согласны с мнением К. Arita и соавт. [3], что ключевым моментом в классификации является не наличие "стебля", а отсутствие деформации и смещения дна III желудочка (серого бугра и мамиллярных тел) при инфрагипоталами-

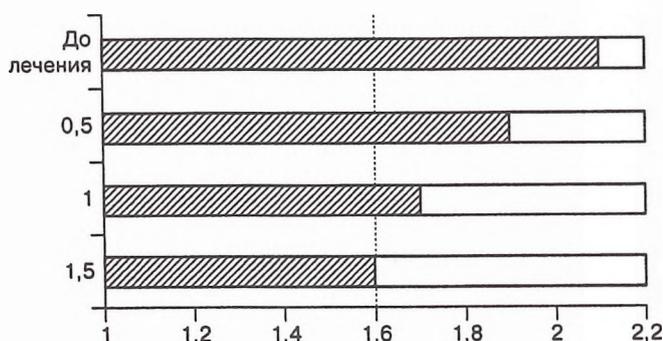


Рис. 4. Изменение соотношения костного возраста к хронологическому у пациентов на фоне лечения декапептилом депо.

По оси ординат — длительность терапии (в годах); по оси абсцисс — соотношение костного возраста к хронологическому.

ческих гамартомах. Тотальное удаление гамартоты этого типа было проведено у 4 больных, субтотальное — также у 4 больных (рис. 3).

У 3 оперированных больных гамартома локализовалась в пределах гипоталамуса (интрагипоталамический, сессильный тип). Ни у одного из этих больных тотального удаления не удалось достигнуть.

Супрагипоталамические гамартоты не оперировали (в одном случае произведена открытая биопсия образования), так как расположение опухоли в хиазмальном рецессусе создавало большие сложности для оперативного доступа.

При гистологическом исследовании в 10 случаях определялась глиальная ткань с беспорядочно расположенными нейронами. В 1 случае определялась глиальная ткань без нейронов. Уникальным является 1 наблюдение, при котором образование содержало элементы мозжечковой ткани (клетки Пуркинью).

Эффективность оперативного лечения оценивали по результатам динамики полового статуса, ростовых и гормональных параметров. У детей, имевших пароксизмальные судорожные проявления (приступы насильственного смеха), оценивали их интенсивность и частоту в послеоперационном периоде.

У 3 из 6 оперированных девочек менструации прекратились сразу же после операции. Размеры молочных желез и вторичное оволосение не изменились ни в одном случае, объем яичников увеличился. У всех мальчиков симптомы ППР продолжали прогрессировать.

Скорость роста у 4 больных резко снижалась и через 1,5 года наблюдения составила $2,7 \pm 0,9$ см. У остальных больных также отмечено снижение скорости роста, но не столь выраженное. Показатели, характеризующие процессы костного созревания, практически не изменились. Отношение костного возраста к хронологическому достигало $2,2 \pm 0,1$ через 1,5 года после операции.

Через год после оперативного вмешательства гормональные параметры, характеризующие половую функцию, оставались в пределах пубертатных значений. Средний уровень Э2 у девочек составил $278 \pm 48,7$ пмоль/л, средний уровень тестостерона у мальчиков — $13,9 \pm 2,8$ нмоль/л. Максимальный

уровень ЛГ на введение ЛГ-РГ хотя достоверно снизился от исходных значений, но сохранял пубертатный уровень — $17,8 \pm 3,3$ Ед/л.

У 4 больных после оперативного вмешательства была выявлена недостаточность соматотропного гормона (СТГ): максимальный уровень СТГ в ходе теста с клофелином составил $4,8 \pm 1,5$ нг/мл, у этих же больных отмечено и резкое снижение скорости роста после операции.

Удаление гамартоты не привело к исчезновению имеющихся симптомов несахарного диабета, но вызвало проявление несахарного диабета у 2 больных после оперативного вмешательства.

Приступы насильственного смеха, имевшиеся до операции у 2 больных, полностью регрессировали в первые месяцы после операции, однако через 6 мес восстановились вновь: в полном объеме у больного с частичным удалением опухоли и с меньшей частотой у больного с субтотальным удалением гамартоты. В последующем приступы оставались резистентными к противосудорожной терапии.

Таким образом, оперативное удаление гамартоты не повлияло на процессы ускорения полового созревания и не улучшило ростовой прогноз у этих больных. Более того, у ряда больных оперативное вмешательство привело к развитию СТГ-дефицита и несахарного диабета. Частичное удаление гамартоты при интрагипоталамической локализации не привело к исчезновению пароксизмальных судорожных состояний. В последние годы для лечения гамартоты интрагипоталамической локализации стали применять альтернативные прямому хирургическому вмешательству методы: радиохирургический метод (гамма-нож) и стереотаксическую радиочастотную термокоагуляцию. Имеются сообщения о положительном эффекте этих методов в отношении подавления как симптомов ППР, так и судорожных симптомов [5, 12, 17].

Медикаментозная терапия

Для медикаментозной коррекции ППР использовали декапептил депо — препарат нового поколения, являющийся химическим аналогом люлиберина с пролонгированным действием. Антигонадотропный эффект препарата основан на десинсинтизации гонадотрофов, развивающейся на фоне хронического повышения уровня декапептила в циркуляции.

Лечение получали 12 детей (8 девочек и 4 мальчика). Препарат вводили в дозе 3,75 мг внутримы-

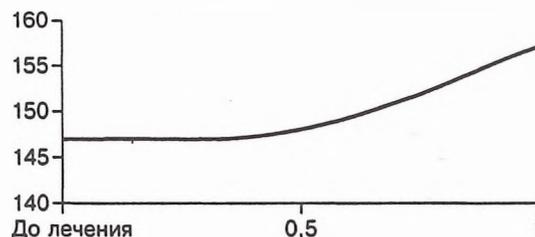


Рис. 5. Динамика расчетного показателя конечного роста пациента на фоне лечения декапептилом-депо.

По оси ординат — рост (в см); по оси абсцисс — длительность терапии (в годах).

Таблица 2

Динамика показателей гонадотропных гормонов (в Ед/л) на фоне лечения декапептилом депо

Срок наблюдения	ЛГ _{баз}	ЛГ _{макс}	ФСГ _{баз}	ФСГ _{макс}
До лечения	4,4 ± 0,7	44,3 ± 7,5	2,1 ± 0,4	15,5 ± 4,1
Через 6 мес терапии	1,8 ± 0,5	5,2 ± 0,5	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,3

сечно 1 раз в 28 дней. Больным, находящимся на терапии, проводили контрольное обследование в первое полугодие 1 раз в 3 мес, затем — каждые 6 мес. Длительность наблюдения детей колебалась от 6 мес до 2,5 года.

Достоверный регресс клинических симптомов ППР отмечен в течение первых месяцев терапии. Менструации прекратились у всех девочек через 2 мес от начала терапии. Через 3—6 мес уменьшились молочные железы, исчезла эстрогенизация ареол. Степень эстрогенизации наружных гениталий и пальпаторные размеры матки приблизились к допубертатным. Объем яичников достиг допубертатного через 6 мес терапии.

У мальчиков через 3—6 мес терапии исчезли кожные проявления гиперандрогении. Исчезла агрессивность поведения, улучшился психосоциальный статус. Объем тестикул достоверно уменьшился, но не достигал допубертатного уровня.

На фоне лечения достоверно снижалась скорость роста, составлявшая исходно $12,8 \pm 0,9$ см/год, через 6 мес терапии — $7,5 \pm 0,9$ см/год, а через 1,5 года терапии — $5,0 \pm 1,1$ см/год. SDS скорости роста в процессе терапии уменьшился с $5,8 \pm 0,5$ до $0,09 \pm 0,4$, что свидетельствует о соответствии скорости роста хронологическому возрасту детей. В процессе лечения отмечено снижение процессов костного созревания. Отношение костного возраста к хронологическому достоверно снижалось к концу 1-го года терапии с $2,75 \pm 0,25$ до $1,9 \pm 0,09$ (рис. 4), достигнув через 1,5 года лечения $1,6 \pm 0,2$ ($p < 0,01$).

Расчетный показатель конечного роста увеличился от $147 \pm 3,7$ до $157,2 \pm 7,0$ см (рис. 5) к концу 1-го года лечения ($p < 0,05$).

Терапия декапептилом депо приводила к снижению как базальных, так и стимулированных показателей ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до допубертатных значений уже в первые 6 мес терапии (табл. 2). Базальный уровень ЛГ снизился с $4,4 \pm 0,7$ до $1,8 \pm 0,5$ Ед/л ($p < 0,02$). Базальный уровень ФСГ снизился с $2,1 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,2$ Ед/л ($p < 0,01$). Максимальный уровень ЛГ в ответ на стимуляцию ЛГ-РГ снизился с $44,3 \pm 7,5$ до $5,2 \pm 0,5$ Ед/л ($p < 0,001$), максимальный подъем ФСГ снизился с $15,5 \pm 4,1$ до $0,8 \pm 0,3$ Ед/л ($p < 0,01$).

За весь период наблюдения за детьми, получающими терапию, нами не отмечено никаких осложнений от введения препарата. Таким образом, медикаментозная терапия длительно действующими аналогами люлиберина является эффективным и безопасным методом терапии ППР, обусловленного влиянием гипоталамической гамартомы.

Выводы

1. Гипоталамическая гамартома является пороком развития ЦНС и представлена скоплением клеток глии и дезорганизованных нейронов вблизи гипоталамо-гипофизарного комплекса.

2. Клиническая симптоматика, вызываемая гипоталамической гамартмой, обусловлена ее локализацией по отношению к гипоталамо-гипофизарной области. С наибольшей частотой встречается инфрагипоталамический тип гамартомы, при котором основным клиническим проявлением является ППР. При интрагипоталамической локализации гамартом ведущим симптомом являются судорожные припадки по типу насильственного смеха. При супрагипоталамической локализации гамартом преобладают хиазмально-селлярные нарушения.

3. Все типы гипоталамических гамартом не имеют четкой дифференцированной границы с веществом мозга, что не дает гарантии их радикального хирургического удаления и ликвидации клинической симптоматики. Кроме того, хирургическое вмешательство может осложниться появлением симптомов гипоталамо-гипофизарной недостаточности. Иными словами, хирургическое удаление гипоталамических гамартом не является оправданным.

4. Оптимальным методом терапии ППР при гипоталамических гамартомах является применение длительно действующих аналогов люлиберина. Препараты быстро и эффективно блокируют секрецию гонадотропных гормонов, приводя к регрессу симптомов полового созревания, подавлению ускорения костного созревания. Длительное применение препаратов не оказывает побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

- Albright A. L. // J. Neurosurg. — 1993. — Vol. 79, N 1. — P. 156—161.
- Albright A. L., Lee P. A. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 88, N 2. — P. 353—358.
- Arita K., Icava F., Kurisu K. et al. // J. Neurosurg. — 1999. — Vol. 91, N 2. — P. 212—220.
- Chamouilli J. M., Razafimahefa B., Pierron H. // Arch. Pediatr. — 1995. — Vol. 2, N 5. — P. 438—441.
- Delalande O., Fohlen M. // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). — 2003. — Vol. 43, N 2. — P. 61—68.
- Harada K., Yoshida J., Wakabayashi T. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 1995. — Bd 137, N 1—2. — S. 102—105.
- Inoue H. K., Kanazawa H., Kohga H. et al. // Noshuyo Byori. — 1995. — Vol. 12, N 1. — P. 45—51.
- Jung H., Carmel P., Schwartz M. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4695—4701.
- Jung H., Ojeda S. R. // Horm. Res. — 2002. — Vol. 57. — Suppl. 2. — P. 31—34.
- Jung H., Neumaier Probst E., Hauffa B. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4590—4595.
- Kuzniecky R., Guthrie B., Mounitz J. et al. // Ann. Neurol. — 1997. — Vol. 42, N 1. — P. 60—67.
- Luo S., Li C., Ma Z. et al. // Surg. Neurol. — 2002. — Vol. 57, N 5. — P. 356—362.
- Mahachoklerwattana P., Kaplan S. L., Grumbach M. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 118—124.
- Nishio S., Morioka T., Fukui M., Goto Y. // Epilepsia. — 1994. — Vol. 35, N 3. — P. 514—519.
- Sisodiya S. M., Free S. L., Shorvon S. D. // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 43, N 2. — P. 273—275.
- Turanli G., Aynaci M., Yalnizoglu D., Renda Y. // Turk. J. Pediatr. — 1996. — Vol. 38, N 4. — P. 533—536.
- Unger F., Schrottner O., Haselsberger K. et al. // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 92, N 4. — P. 726—731.
- Valdueva J. M., Cristante L., Dammann O. et al. // Neurosurgery. — 1994. — Vol. 34, N 6. — P. 949—958.

Поступила 30.11.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.357:577.175.322].03:616.433-008.64].036.8

Т. Ю. Ширяева, О. В. Фофанова, Н. В. Удалова, Н. А. Медведева

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ПРЕПАРАТОМ ГОРМОНА РОСТА "САЙЗЕН" В НОВОЙ ФОРМЕ ВЫПУСКА¹**

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

Цель работы — оценка эффективности препарата гормона роста (ГР) "Сайзен" в новой форме выпуска (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 8 мг во флаконах в комплекте с бактериостатическим растворителем в картриджах) у детей с дефицитом ГР, а также оценка удобства использования шприц-ручки Ван.Клик.[®] для введения препарата "Сайзен" в новой форме выпуска.

Пролечено 30 детей (7 девочек и 23 мальчика) в течение 6 мес. С изолированной формой СТГ-дефицита было 10 больных, с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — 18 больных, синдром де Морсье наблюдался у 2 пациенток.

Доза исследуемого препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день. За 6 мес лечения препарат ГР "Сайзен" дал хороший ростстимулирующий эффект: средняя скорость роста за 6 мес лечения составила 11,15 ± 0,71 см/год, отмечено 2—3-кратное повышение исходно низких уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3. За 6 мес лечения имело место достоверное уменьшение суммы 4 измеряемых жировых складок, что свидетельствует об уменьшении количества жировой ткани в организме. Отмечена значимая динамика биохимических показателей на фоне проводимой терапии: снижение уровней общего холестерина и ЛПНП, свидетельствующее об антиатерогенном влиянии терапии ГР на липидный обмен; значимое повышение уровня кальция и фосфора, активности щелочной фосфатазы, превышающей нормальные значения этого показателя в 3,5 раза, указывающие на ускорение процессов костного метаболизма. Согласно проведенной оценке, неблагоприятных явлений и значимых отклонений лабораторных показателей, в том числе показателей глюкозы крови, не отмечено. В целом переносимость препарата ГР "Сайзен" может быть охарактеризована как хорошая, а лечение — как безопасное. Использование автоинжектора для введения препарата ГР удобно и атрауматично для пациентов.

Ключевые слова: препарат гормона роста "Сайзен", дети.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of growth hormone (GH) drug Saizen in a new formulation (lyophilizate for the preparation of solution for injections as 8-mg vials in combination with bacteriostatic solvent in cartridges) in children with GH deficiency and to determine whether a Van.Click.[®] syringe-pen was handy for injection of Saizen in the new formulation.

Thirty children (7 girls and 23 boys) were treated for 6 months. Ten patients had isolated GT deficiency; 18 patients had multiple adenohipophysal hormonal deficiency; de Morsiau's syndrome was observed in 2 patients.

The dose of the test drug was 0.033 mg/kg/day. During 6-month treatment, Saizen showed a good growth-stimulating effect: the mean growth rate was 11.15 ± 0.71 cm/year; there was a 2-3-fold increase in the baseline low levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF-CB-3. Over 6 months of treatment, there was a significant decrease in the sum of 4 measured fat folds, which suggests a reduction in the body's adipose tissue. Significant changes were observed in biochemical parameters during the performed therapy: the decrease in the levels of total cholesterol and low-density lipoproteins, which suggests the antiatherogenic effect of GH therapy on lipid metabolism; a significant increase in the level of calcium and phosphorus, the activity of alkaline phosphatase, which is 3.5 times greater than the normal values, which indicate the acceleration of bone metabolic processes. According to the evaluation made, there were no unfavorable phenomena or significant deviation from the normal laboratory parameters, including glucose values. By and large, Saizen tolerance may be regarded as good and its treatment is safe. The use of the autoinjector for GH administration is handy and atraumatic to patients.

Key words: the growth hormone drug Saizen, children.

Эффективность и безопасность заместительной терапии препаратами гормона роста (ГР) у детей с его дефицитом зависит не только от своевременной диагностики дефицита соматотропного гормона роста (СТГ), но и от правильного режима лечения, качества и удобства приготовления раствора препарата ГР и техники его введения. В связи с этим разработка новых форм препарата ГР и устройств, способствующих его адекватному дозированию, а также правильному и безболезненному введению, является чрезвычайно актуальной.

Препарат "Сайзен" ("Сероно Фарма СПА", Италия) представляет собой рекомбинантный ГР, полученный методом генной инженерии.

Цель работы — оценка эффективности препарата "Сайзен" в новой форме выпуска (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 8 мг во флаконах в комплекте с бактериостатическим растворителем в картриджах) у детей с дефицитом ГР,

а также оценка удобства использования шприц-ручки Ван.Клик.[®] для введения препарата "Сайзен" в новой форме выпуска.

Материалы и методы

Обследовано 30 детей (7 девочек, 23 мальчика) с соматотропной недостаточностью.

С изолированной формой СТГ-дефицита было 10 больных, с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза — 18 больных (из них с дефицитом СТГ, ТТГ — 6 детей, СТГ, ТТГ, АКТГ — 12 детей). Синдром де Морсье (септооптическая дисплазия, сочетанная с изолированным дефицитом СТГ) наблюдался у 2 пациенток. Хронологический возраст обследованных составил 10,1 ± 3,6 года, костный возраст — 5,0 ± 2,3 года.

Пациентам было проведено следующее обследование:

1. Антропо- и калиперометрия.
2. Инструментальное исследование.

2.1. Рентгенография кисти с лучезапястным суставом: на скрининговом визите (или не более чем

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

Таблица 1
Динамика абсолютного роста, SDS роста и Δ SDS роста на фоне лечения

Срок наблюдения	Рост, см	SDS роста	Δ SDS роста
До лечения	115,10 \pm 3,98	-3,79 \pm 0,27	
Через 3 мес	117,80 \pm 3,99	-3,55 \pm 0,27	0,25 \pm 0,05
Через 6 мес	121,52 \pm 3,92	-3,19 \pm 0,27	0,61 \pm 0,06

Примечание. $p < 0,001$ при сравнении показателей в разные сроки наблюдения.

за 7 дней до скринингового визита) и через 6 мес лечения.

2.2. МРТ или КТ головного мозга (скрининговый визит или не более чем за 12 мес до начала исследования).

2.3. ЭКГ (скрининговый визит и через 6 мес).

3. Лабораторные исследования.

3.1. СТГ-стимулирующие пробы (скрининговый визит):

а) проба с клофелином, СТГ — 5 точек (0, 30, 60, 90, 120 мин);

б) проба с инсулином, СТГ — 7 точек (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин).

3.2. Гормональное исследование: ТТГ, свободный T_4 , кортизол (скрининговый визит и через 3 и 6 мес).

3.3. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), белоксвязывающий ИФР-3 (ИФРСБ-3) (скрининговый визит и через 3 и 6 мес).

3.4. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

4. Консультация окулиста (скрининговый визит и через 3 и 6 мес).

Продолжительность лечения исследуемым препаратом составила 6 мес. Препарат вводили ежедневно подкожно, 1 раз в день вечером, перед сном. Введение препарата проводилось больным или родителями (опекуном).

Доза исследуемого препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день. На 2-м визите в клинику до выдачи лекарственного препарата пациента или родителя (опекуна) обучали методам введения препарата, правильному использованию устройства Клик. Изи.[®] и шприц-ручки Ван.Клик.[®]. Препарат вводили в бедро или в плечо подкожно со сменой места инъекции во избежание развития липодистрофии.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета "Statistica", версия 6.0 (Stat-Soft, 2001). Значимость отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали в тесте Шапиро—Уилка (показатель

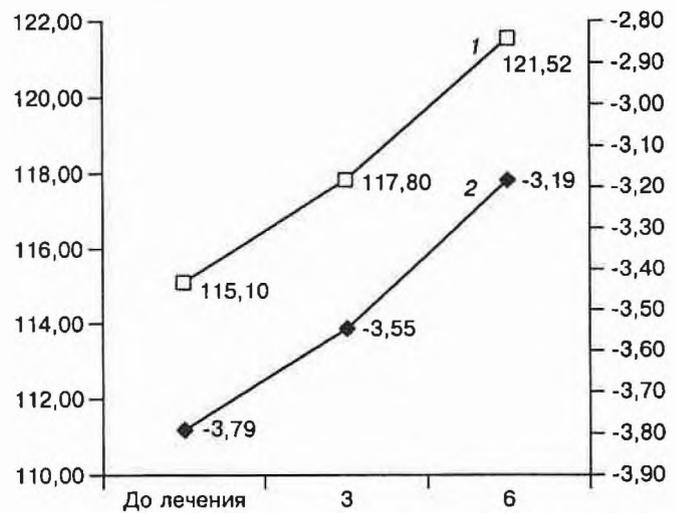


Рис. 1. Динамика средних показателей роста (1) и SDS роста (2) на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

По осям ординат: слева — рост (в см), справа — SDS роста. Здесь и на рис. 2—4 по осям абсцисс — период наблюдения (в мес).

SW), использовали t -критерий Стьюдента и расчет 95% доверительного интервала для разности средних (CI 95%). Данные в тексте и таблицах приведены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Все дети с недостаточностью ГР исходно имели выраженный дефицит роста и скорости роста. SDS роста к хронологическому возрасту колебался в пределах от -6,6 до -2,0. Костный возраст отставал от паспортного на $5,11 \pm 1,97$ года (2—10). Отношение костного возраста к хронологическому составило $0,48 \pm 0,11$ (0,24—0,64).

За 6 мес лечения препарат ГР "Сайзен" дал хороший ростстимулирующий эффект (табл. 1; рис. 1).

Различие исходных показателей SDS роста и таковых на фоне терапии оказалось значимым уже через 3 мес лечения ($p < 0,001$), еще значительно оно возросло через 6 мес лечения ($p < 0,001$). За 6 мес лечения средняя скорость роста составила $11,15 \pm 0,71$ см/год, ускорение костного возраста — $0,87 \pm 1,22$ года ($M \pm SD$).

Для оценки состояния жировой ткани в организме на фоне лечения определяли ИМТ и толщину основных жировых складок (табл. 2; рис. 2).

За 6 мес лечения отмечено значимое уменьшение суммы 4 измеряемых жировых складок, что

Таблица 2

Динамика калиперометрических показателей и ИМТ

Срок наблюдения	ИМТ, кг/м ²	Бицепс, мм	Трицепс, мм	Подлопаточная область, мм	Подвздошная область, мм	Сумма 4 складок
До лечения	15,98 \pm 0,66	8,78 \pm 0,67	12,3 \pm 0,87	8,94 \pm 0,84	8,13 \pm 0,87	38,14 \pm 2,67
Через 3 мес	15,44 \pm 0,75	7,68 \pm 0,77	11,4 \pm 0,80	8,0 \pm 0,96	7,82 \pm 0,94	34,9 \pm 2,82
Через 6 мес	15,30 \pm 0,65	6,67 \pm 1,05	9,3 \pm 0,88	7,08 \pm 1,30	7,40 \pm 1,12	30,45 \pm 3,94

$p_{0-6} < 0,05$

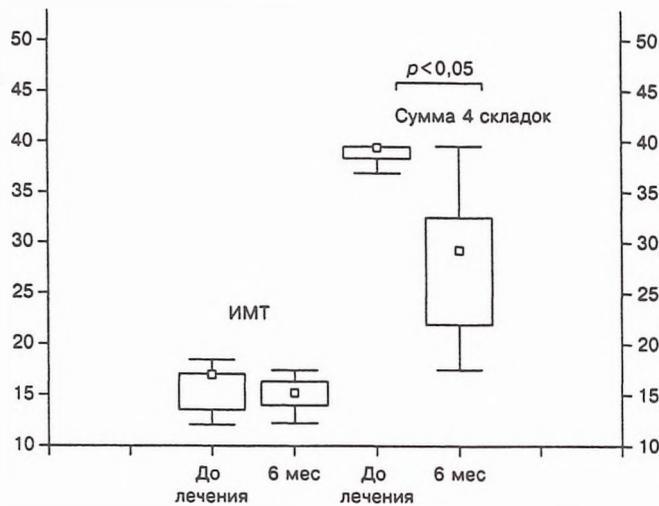


Рис. 2. Изменение ИМТ и толщины жировых складок на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

Здесь и на рис. 3, 4: медиана, 25 и 75 квартилей; min, max. По осям ординат: слева — ИМТ (в $\text{кг}/\text{м}^2$), справа — толщина складки (в мм).

Таблица 3

Показатели липидного обмена на фоне лечения

Показатель, ммоль/л	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Холестерин	$5,51 \pm 0,34$	$4,55 \pm 0,22$ $p_{0-3} < 0,01$	$4,46 \pm 0,13$ $p_{0-6} < 0,01$
ЛПВП	$1,67 \pm 0,13$	$1,54 \pm 0,10$	$1,55 \pm 0,15$
ЛПНП	$3,60 \pm 0,22$	$2,88 \pm 0,17$ $p_{0-3} < 0,05$	$2,73 \pm 0,17$ $p_{0-6} < 0,05$
Триглицериды	$0,86 \pm 0,12$	$0,92 \pm 0,10$	$0,64 \pm 0,05$ $p_{0-6} < 0,05$

Таблица 4

Показатели минерального обмена на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Кальций общий, ммоль/л	$2,41 \pm 0,05$	$2,60 \pm 0,001$ $p_{0-3} < 0,05$	$2,40 \pm 0,05$
Фосфор, ммоль/л	$1,45 \pm 0,05$	$1,65 \pm 0,04$ $p_{0-3} < 0,05$	$1,64 \pm 0,11$ $p_{0-6} < 0,05$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$410,84 \pm 43,25$	$778 \pm 75,93$ $p_{0-3} < 0,01$	$737 \pm 56,82$ $p_{0-6} < 0,01$

Таблица 5

Показатели белкового обмена и уровня глюкозы на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Общий белок, г/л	$79,61 \pm 0,96$	$73,61 \pm 1,28$ $p_{0-3} < 0,01$	$73,4 \pm 1,16$ $p_{0-6} < 0,01$
Мочевина, ммоль/л	$6,09 \pm 0,28$	$5,05 \pm 0,34$	$4,67 \pm 0,29$
АЛТ, Ед/л	$18,23 \pm 1,55$	$16,92 \pm 1,50$	$16,06 \pm 1,60$
АСТ, Ед/л	$30,72 \pm 2,55$	$34,07 \pm 1,98$	$31,71 \pm 2,37$
Глюкоза, ммоль/л	$4,52 \pm 0,14$	$4,80 \pm 0,22$	$4,88 \pm 0,16$

Таблица 6

Показатели ИФР-1 и ИФР СБ-3 на фоне лечения

Показатель, нг/мл	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
ИФР-1	$21,10 \pm 2,01$	$92,35 \pm 19,38$ $p_{0-3} < 0,01$	$109,78 \pm 28,16$ $p_{0-6} < 0,01$
ИФР СБ-3	$685,41 \pm 96,34$	$1877,67 \pm 429,20$ $p_{0-3} < 0,01$	$3911,67 \pm 578,97$ $p_{0-6} < 0,01$ $p_{3-6} < 0,05$

свидетельствует об уменьшении количества жировой ткани в организме.

Наряду с этим отмечена значимая динамика биохимических показателей на фоне проводимой терапии (табл. 3—5).

Снижение уровней общего холестерина и ЛПНП свидетельствует о благоприятном (антиатерогенном) влиянии терапии ГР на липидный обмен.

Отмечено значимое повышение уровня кальция и фосфора, а также повышение активности щелочной фосфатазы, превышающей нормальные значения этого показателя в 3,5 раза, что указывает на ускорение процессов костного метаболизма (см. табл. 4).

На фоне лечения проведено исследование ИФР-1 и ИФРСБ-3 в динамике. У большинства пациентов отмечено 2—3-кратное повышение исходно низких уровней данных показателей, свидетельствующее о высокой эффективности препарата (табл. 6; рис. 3, 4).

Переносимость и безопасность лечения оценивали в соответствии со следующими критериями: развитие неблагоприятных побочных явлений, общая оценка переносимости, местная переносимость (болевые ощущения), показатели глюкозы крови.

Согласно проведенной оценке, неблагоприятных явлений (периферических отеков, болей в суставах и мышцах, головных болей, повышения внутричереп-

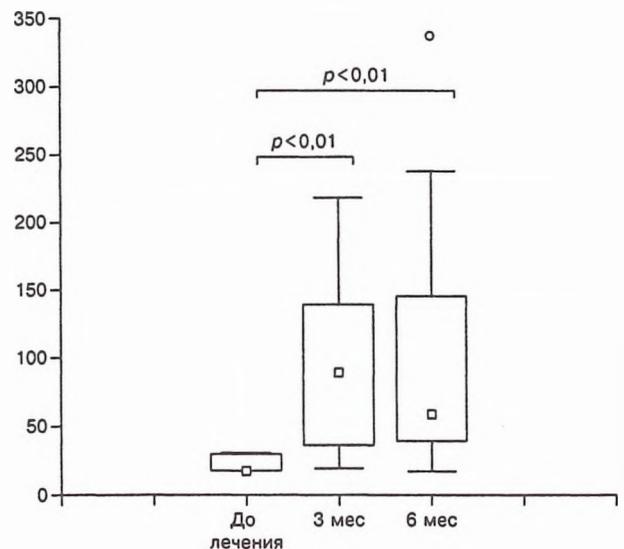


Рис. 3. Изменение уровня ИФР-1 на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

По оси ординат — ИФР-1 (в нг/мл).

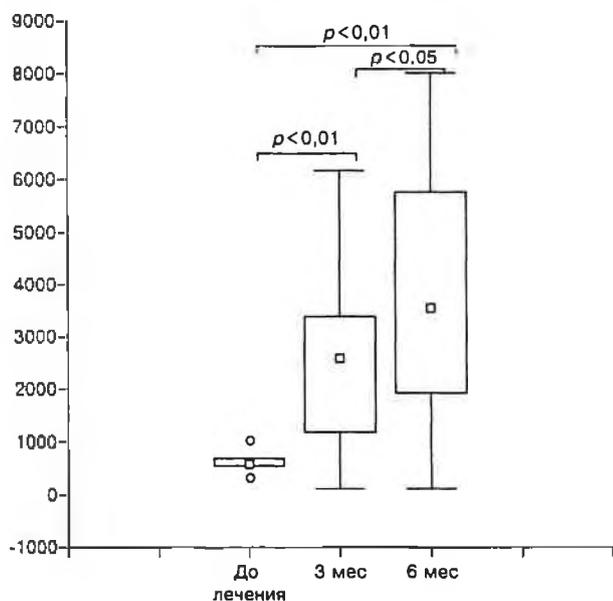


Рис. 4. Изменение уровня ИФРСБ-3 на фоне лечения р-ГР "Сайзен".

По оси ординат — ИФРСБ-3 (в нг/мл).

ного давления) и значимых отклонений лабораторных показателей, в том числе показателей глюкозы крови, не отмечено. Имели место эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата. В целом переносимость препарата ГР "Сайзен" может быть охарактеризована как хорошая, а лечение как безопасное.

Одна из целей исследования — оценка удобства использования шприц-ручки Ван.Клик.[®] для вве-

дения препарата "Сайзен" в новой форме выпуска, являющейся автоинжектором. При использовании данной шприц-ручки значительно упрощается введение препарата и существенно уменьшается боль, испытываемая во время инъекции. С помощью анкетирования пациентов и родителей (опекунов) оценивали удобство и надежность автоинжектора.

По результатам медицинских испытаний, проходивших в течение 6 мес, устройство для введения препарата "Сайзен" (шприц-ручка Ван.Клик.[®]) характеризуется по своим функциональным качествам как удобное и надежное в эксплуатации, а также как эффективное при применении, так как позволяет дозировать препарат с точностью до 0,01 мг, обеспечивает правильное подкожное введение препарата и как следствие этого — хороший ростовой эффект ($6,42 \pm 0,31$ см за 6 мес лечения).

Выводы

1. За 6 мес лечения препарат ГР "Сайзен" в новой форме выпуска показал хорошую эффективность при применении его у детей с соматотропной недостаточностью: средняя скорость роста за 6 мес лечения составила $11,15 \pm 0,71$ см/год; на фоне проводимой терапии отмечено 2–3-кратное повышение исходно низких уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3.

2. Переносимость лечения в соответствии с международными критериями была хорошей, лечение — безопасным. Отмеченные эффекты незначительной выраженности не требовали отмены или изменения дозы препарата.

3. Использование автоинжектора для введения препарата ГР удобно и атравматично для пациентов.

Поступила 30.11.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.1-053.1-053.31:001.5

Л. А. Суплотова¹, Е. Б. Храмова², О. Б. Макарова¹, Н. Ю. Южакова¹, Т. В. Баркова³, В. В. Михальчук³

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

¹Кафедра терапии с курсом эндокринологии ФПК и ППС и ²кафедра детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия; ³ГЛПУ ТО Тюменский областной центр охраны материнства и детства

Цель исследования — оценка эффективности неонатального скрининга на ВДКН за 2003–2004 гг. в Тюмени и определение распространенности классических форм недостаточности 21-ОН у новорожденных по результатам скрининга. Уровень неонатального 17-ОНП определен у 20 011 новорожденных методом двустороннего флюориметрического иммуноферментного анализа (ELISA) чувствительностью 0,13 нмоль/л с использованием наборов "Delfia Neonatal 17-ОНП". У 124 (0,61%) новорожденных уровень 17-ОНП был выше 60 нмоль/л, по результатам ретестов выявлено 2 ребенка с сольтеряющей формой ВДКН. Таким образом, частота классических форм ВДКН в тюменской популяции составила 1:10 005 новорожденных. У недоношенных детей с низкой массой тела уровень 17-ОНП достоверно выше, чем у рожденных в срок и с нормальной массой тела. Ключевые слова: неонатальный скрининг, дефицит 21-гидроксилазы.

The study was undertaken to evaluate the efficiency of the 2003-2004 neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in Tyumen and to estimate the prevalence of classical forms of 21-OH deficiency in the newborns by the results of the screening. Neonatal 17-OHP levels were determined in 20,011 neonatal infants by bilateral enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at a sensitivity of 0.13 n/mol/l, by using "Delfia Neonatal 17-OHP" kits. In 124 (0.61%), the level of 17-OHP was greater than 60 nmol/l; retests identified 2 babies with salt-losing CAH. Thus, the incidence of classical forms of CAH was 1:10,005 in the Tyumen population. In low-weight premature infants, 17-OHP levels were significantly higher than those in full-term or normal-weight babies.

Key words: neonatal screening, 21-hydroxylase deficiency.

Программа неонатального скрининга в медицинской практике была внедрена с целью ранней доклинической диагностики тяжелых врожденных заболеваний, позволяющей своевременно начать патогенетическую терапию и предотвратить тяжелые метаболические и неврологические нарушения в развитии ребенка. К таким заболеваниям относят врожденный гипотиреоз (ВГ), фенилкетонурию (ФКУ), врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), муковисцидоз и некоторые другие.

В России с 1993 г. повсеместно проводится скрининг новорожденных на ВГ и ФКУ. Вопрос об обязательном проведении неонатального скрининга на ВДКН остается открытым, так как положительная прогностическая ценность его признана невысокой [7]. До настоящего времени публикации результатов неонатального скрининга на ВДКН в регионах России отсутствуют.

ВДКН — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, принимающих участие в биосинтезе стероидов коры надпочечников. До 95% всех случаев ВДКН составляет дефицит фермента 21-гидроксилазы (21-ОН), который участвует в цепи синтеза кортизола на этапе окисления 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) в 11-дезоксикортизол — непосредственный предшественник кортизола. Дефицит кортизола по принципу отрицательной обратной связи приводит к стимуляции АКТГ коры надпочечников и накоплению продуктов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза, а также андрогенов, синтез которых не зависит от активности фермента. Обратная пропорциональная связь между активностью 21-ОН и уровнем 17-ОНР позволила считать этот стероид маркером 21-ОН-дефицита [1]. Клиническая картина заболевания чрезвычайно вариабельна и зависит от степени снижения активности фермента, что и послужило основой для выделения 3 клинических вариантов недостаточности 21-ОН: сольтеряющая, простая вирильная и неклассическая формы [1, 2, 4, 7].

Клинический подход выявления недостаточности 21-ОН зачастую приводит к поздней диагностике заболевания и большому количеству ошибок: до 30% девочек с полной вирилизацией ложно диагностируются в мужском поле; вирильная форма у мальчиков диагностируется только к 4–5 годам, при появлении симптомов преждевременного полового развития [1, 3]. Известно, что именно сольтеряющая форма отмечается у 75% детей с дефицитом 21-ОН; она характеризуется ранними (1–2-я неделя жизни) метаболическими и гемодинамическими нарушениями, приводящими в отсутствие адекватной терапии к летальному исходу вследствие коллапса и кардиогенного шока [1, 5]. В связи с этим определение 17-ОНР в рамках неонаталь-

ного скрининга как метод ранней диагностики ВДКН позволяет предотвратить фатальный исход заболевания.

Методика проведения неонатального скрининга недостаточности 21-ОН была предложена в 1977 г. Pung и соавт. и основана на определении уровня 17-ОНР на фильтровальной бумаге в сухом пятне крови, взятой из пятки новорожденного через 48–72 ч после рождения. К 1991 г. программа неонатального скрининга на ВДКН была внедрена в 29 странах мира, что позволило выявить распространенность недостаточности 21-ОН в различных популяциях [1, 7]. Частота классических вариантов заболевания достаточно высока и составляет в среднем 1:14 000 новорожденных, частота гетерозиготного носительства и неклассических форм ВДКН в некоторых популяциях достигает 1:30 [2]. Распространенность классических форм ВДКН в московской популяции составляет 5,8 на 100 000 детского населения [3].

Таким образом, проведение неонатального скрининга недостаточности 21-ОН может считаться обоснованным.

Одним из условий успешного проведения скрининга является разработка лабораторией, осуществляющей программу скрининга, собственных нормативных стандартов уровня 17-ОНР для детей, рожденных в разные сроки гестации, с различной массой тела. Это позволяет сократить количество ложноположительных результатов, поскольку недоношенные и маловесные дети имеют уровень 17-ОНР, значительно превышающий показатели у детей, рожденных в срок и с нормальной массой тела [1, 5, 7].

В 2003 г. в Тюмени на базе Тюменского областного центра охраны материнства и детства при поддержке Департамента здравоохранения Тюменской области была реализована программа неонатального скрининга недостаточности фермента 21-ОН.

Цель исследования — оценить эффективность неонатального скрининга на ВДКН за 2003–2004 гг. по данным, полученным в Тюмени, и определить распространенность классических форм недостаточности 21-ОН у новорожденных по результатам скрининга.

Материалы и методы

В рамках неонатального скрининга в 2003–2004 гг. уровень 17-ОНР был определен у 20 011 новорожденных Тюмени. Забор крови осуществляли на 3–4-е сутки жизни из пятки новорожденного. Образцы крови наносили на фильтровальную бумагу и высушивали на открытом воздухе (метод сухого пятна). Количественное измерение уровня 17-ОНР в образцах крови проводили в лаборатории Тюменского областного центра охраны материнст-

Перцентильный анализ уровня неонатального 17-ОНР

Показатель	Перцентиль							
	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й	97-й
Уровень 17-ОНР, нмоль/мл	2,6	3,8	6,21	9,51	13,9	20,3	26,8	35,8

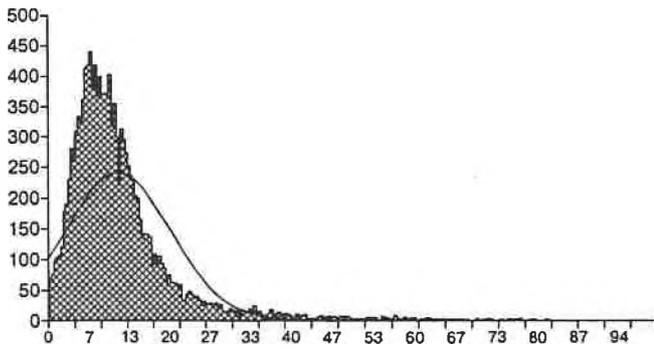


Рис. 1. Распределение неонатального 17-ОНР.
По оси ординат — количество обследованных новорожденных; по оси абсцисс — 17-ОНР (в нмоль/л).

ва и детства методом двустороннего флюорометрического иммуноферментного анализа (ELISA) чувствительностью 0,13 нмоль/л с помощью наборов "Delfia Neonatal 17-ОНР". Пороговым значением недостаточности 21-ОН является показатель 17-ОНР 60 нмоль/л.

Результаты исследования обработаны с использованием пакета программ "Statistica", версия 6.0. Учитывая непараметрический характер распределения уровня неонатального 17-ОНР, проведен перцентильный анализ. Для сравнения 2 независимых групп по одному признаку использовали критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Проанализировано 20 011 результатов определения неонатального 17-ОНР, доля охвата новорожденных составила 98,95%.

Показатель неонатального 17-ОНР 60 нмоль/л используется как пороговое значение в диагности-

ке недостаточности 21-ОН. Уровень 17-ОНР ниже 60 нмоль/л трактуется как вариант нормы. Все новорожденные с концентрацией 17-ОНР выше 60 нмоль/л обследованы повторно.

Из 20 011 новорожденных у 124 (0,61%) детей в первом тесте определен уровень 17-ОНР выше 60 нмоль/л. По результатам повторного определения 17-ОНР выявлено 2 ребенка мужского пола с недостаточностью 21-ОН. Остальные 122 (98,3%) новорожденных имели транзиторный характер повышения уровня 17-ОНР. Интерпретация показателей 17-ОНР в первом тесте проводилась в отсутствие разработанных референтных интервалов для новорожденных с низкой массой тела, что привело к относительно высокому проценту ложноположительных результатов [6].

Частота классических форм ВДКН в тюменской популяции определена как 1:10 005 новорожденных.

При проведении перцентильного анализа данных установлено, что 50% значений располагаются в интервале от 6,21 до 13,9 нмоль/л (см. таблицу), а уровень 97-го перцентиля не превышает установленной лабораторной нормы.

Распределение уровней неонатального 17-ОНР представлено на рис. 1.

Известно, что уровень неонатального 17-ОНР обратно пропорционален массе тела новорожденного и его гестационному возрасту. В исследовании проведено сравнение показателей неонатального 17-ОНР в группах детей с разной массой при рождении: 1-ю группу составили 39 детей с массой тела при рождении менее 2500 г, во 2-ю группу были включены 202 новорожденных с нормальными показателями массы (рис. 2). Средняя масса тела при рождении составила 2232 ± 187 и 3448 ± 504 г в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,001$; $df = 239$). Концентрация 17-ОНР в первом тесте у новорожденных 2-й группы не превышала пороговой величины (60 нмоль/л).

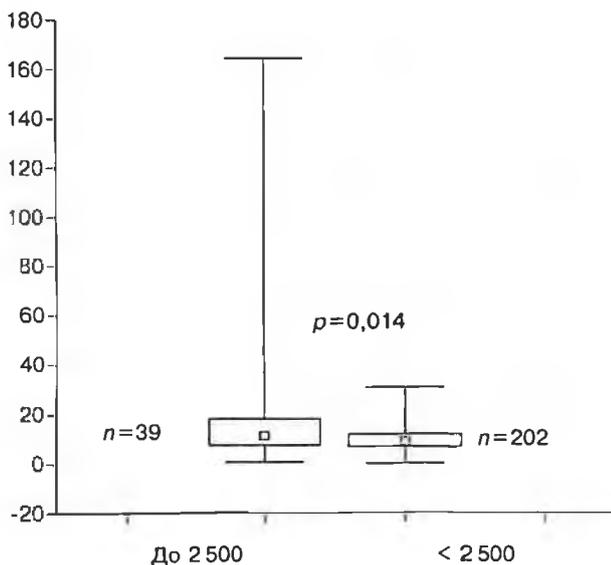


Рис. 2. Уровень 17-ОНР у новорожденных в зависимости от массы тела (Me [25; 75], min, max).

Здесь и на рис. 3 по оси ординат — 17-ОНР (в нмоль/л); по оси абсцисс — масса тела новорожденного (в г).

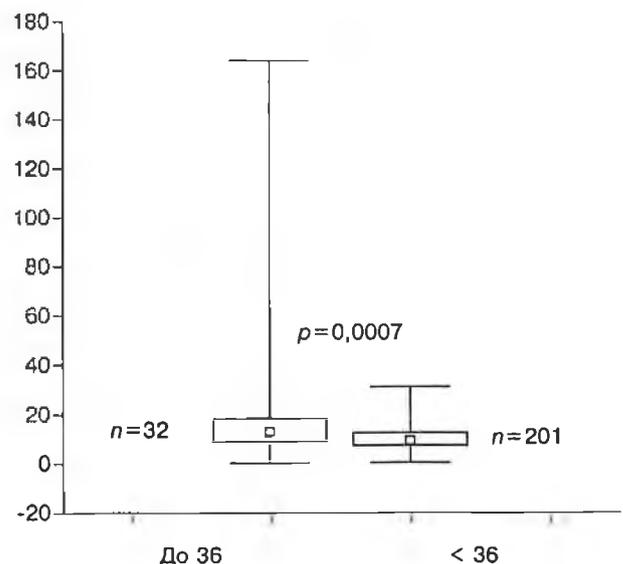


Рис. 3. Уровень неонатального 17-ОНР в зависимости от сроков гестации (Me [25; 75], min, max).

По оси абсцисс — гестационный возраст (в нед).

Медиана и 95-й перцентиль уровней 17-ОНР в 1-й группе достоверно превышали таковой у детей 2-й группы (11,25 и 31,7 нмоль/л против 9,0 и 18,0 нмоль/л; $p < 0,05$).

Проведен анализ зависимости концентрации 17-ОНР от сроков гестации (рис. 3). Для этого новорожденных разделили на 2 группы: в 1-ю группу вошли 32 ребенка с различной степенью недоношенности, во 2-ю — 201 новорожденный со сроком гестации более 36 нед. Средние показатели гестационного возраста у детей 1-й и 2-й групп составили $35 \pm 1,4$ и $38,8 \pm 0,9$ нед соответственно (при этом средняя масса тела новорожденных в группах достоверно различалась ($p < 0,001$; $df = 231$). Определена достоверная слабая отрицательная корреляционная зависимость уровней неонатального 17-ОНР от срока гестации ($r = -0,18$ при $p = 0,007$).

Таким образом, новорожденные с низкой массой тела (менее 2500 г) и сроком гестации менее 36 нед имеют достоверно более высокие показатели неонатального 17-ОНР, что следует учитывать при оценке результатов неонатального скрининга недостаточности 21-ОН.

Выводы

1. По результатам неонатального скрининга частота классических форм дефицита 21-ОН в тюмен-

ской популяции составила 1 случай на 10 005 новорожденных.

2. Высокая доля (0,61%) ложноположительных результатов теста обусловлена отсутствием разработанных референтных интервалов 17-ОНР для новорожденных с малой массой тела.

3. Интерпретация показателей неонатального 17-ОНР должна проводиться с учетом сроков гестации и массы тела новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: Пособие для врачей / Петеркова В. А., Семичева Т. В., Кузнецова Э. С. и др. — М., 2003.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей. — М., 2002.
3. Карева М. А. Эпидемиология и молекулярная генетика дефицита 21-гидроксилазы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
4. Speiser P. W., White P. C. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 8. — P. 776–788.
5. Speiser P. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 8. — P. 3685–3686.
6. Steigert M., Schoenle E. J., Bignon-Laubert A., Torresani T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4106–4110.
7. White P. C., Speiser P. W. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. 245–291.

Поступила 12.07.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006
УДК 615.357.03:616.71-007.1521.036.8

И. А. Иловайская¹, Н. Н. Молитвословова¹, Е. И. Марова¹, Л. К. Дзеранова¹,
С. Д. Арапова¹, Л. И. Астафьева², Б. А. Кадашев², Г. А. Мельниченко¹

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ САНДОСТАТИНА ЛАР

¹ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ²ГУ НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАН и РАМН А. Н. Коновалов), Москва

С целью оценки эффективности и безопасности медикаментозного лечения при акромегалии проведено открытое проспективное исследование влияния лечения пролонгированным октреотидом (сандостатином ЛАР) на содержание гормона роста (ГР) и ИРФ-1, а также на размеры опухоли гипофиза.

В исследование включено 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с активной акромегалией в возрасте от 21 года до 65 лет (медиана 45 лет); у 4 (10%) пациентов диагностирована микроаденома гипофиза, у 36 (90%) — макроаденома; 24 пациента не получали никакого лечения ранее, 16 больных были после нерадикального удаления опухоли. Все пациенты получали сандостатин ЛАР в дозе 20 мг внутримышечно 1 раз каждые 28 дней. Средняя длительность лечения 8,25 мес (от 3 до 12 мес). Оценка клинико-гормональных показателей проводилась через 3, 6 и 12 мес лечения. Эффективным считалось снижение на фоне лечения концентрации ГР и/или ИРФ-1 не менее чем на 30% от исходного уровня. Оценка состояния опухоли была проведена при помощи МРТ головного мозга у 26 больных.

Через 3 мес лечения сандостатином ЛАР медиана концентрации ГР достоверно снизилась с 33,5 до 5,55 нг/мл ($p < 0,001$) и в дальнейшем оставалась приблизительно на этом уровне (5,1 нг/мл через 6 мес и 5,35 нг/мл через 12 мес лечения). Сходным образом изменились показатели концентрации ИРФ-1: медиана исходно 779 нг/мл, через 3 мес — 390 нг/мл ($p < 0,001$), через 6 мес — 390 нг/мл, через 12 мес — 330 нг/мл. Через 12 мес лечения снижение ГР < 5 нг/мл наблюдалось у 52,2% пациентов (в том числе снижение ГР $< 2,5$ нг/мл у 33,3% больных) и снижение концентрации ИРФ-1 более чем на 50% от исходного уровня — у 49,9% пациентов (в том числе полная нормализация концентрации ИРФ-1 у 33,3% пациентов). Уменьшение объема опухоли через 12 мес лечения зафиксировано у 38,4% пациентов (в среднем на $41,25 \pm 7,22\%$ от исходного объема), стабилизация роста опухоли — у 59,1% больных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что медикаментозная терапия сандостатином ЛАР в дозе 20 мг является эффективным и безопасным методом лечения, приводит к достоверному снижению показателей ГР и ИРФ-1 уже после 3 мес лечения, позволяет добиться контроля над гормональной секрецией и ростом опухоли у большинства пациентов с акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, опухоль гипофиза, гормон роста, ИРФ-1, медикаментозное лечение, сандостатин ЛАР.

To evaluate the effectiveness and safety of drug treatment for acromegaly, the authors conducted an open-labeled prospective study of the impact of treatment with long-acting octreotide Sandostatin LAR) on the content of growth hormone (GH) and IRF-1 and on the size of a pituitary tumor.

The study covered 40 patients (28 females and 12 males) aged 21 to 65 years (median 45 years) who had active acromegaly; 4 (10%) patients were diagnosed as having pituitary microadenoma; 36 (90%) had pituitary macroadenoma. Twenty-four patients received no therapy; 16 patients had tumors after their ineffective removal. All the patients took Sandostatin LAR, 20 mg intramuscularly, once every 28 days. The mean duration of treatment was 8.25 months (range: 3 to 12 months). Clinical and hormonal parameters were estimated 3, 6, and 12 months of treatment. A treatment-induced decrease in GH and/or insulin-like growth factor 1 (IGF-1) by at least 30% of their baseline values considered effective. The state of a tumor was evaluated by brain magnetic resonance imaging in 26 patients.

Three months following Sandostatin LAR treatment, the median concentration of GH significantly decreased from 33.5 to 5.55 ng/ml ($p < 0.001$) and later on it remained nearly at this level (5.1 ng/ml and 5.35 ng/ml after 6 and 12 months, respectively). The concentrations of IGF-1 similarly changed: its median was 779 ng/ml at baseline, 390 ($p < 0.001$), 390, and 330 ng/ml after 3, 6, and 12 months, respectively. Following 12 months of treatment, there were reductions in GH levels in 52.2% of the patients (including a < 2.5 -ng/ml reduction in 33.3% of the patients) in the concentration of IGF-1 by more than 50% of the baseline values in 49.9% (including a complete IGF-1 concentration normalization in 33.3%). Twelve months after treatment, there was a reduction in the size of a tumor in 38.4% of the patients (by an average of $41.25 \pm 7.22\%$ of the baseline volume) and its growth stabilization in 59.1%.

The findings suggest that treatment with Sandostatin LAR in a dose of 20 mg is an effective and safe treatment, leads to a significant reduction in the values of GH and IGF-1 just 3 months after treatment, and controls hormonal secretion and tumor growth in most patients with acromegaly.

Key words: acromegaly, pituitary tumor, growth hormone, IGF-1, drug treatment, Sandostatin LAR.

Акромегалия представляет собой тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (ГР) у лиц с закончившимся физиологическим ростом. Актуальность проблемы лечения акромегалии обусловлена высокой инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов. Смертность среди больных акромегалией в 10 раз выше, чем в популяции, и без адекватного лечения около половины больных умирает в трудоспособном репродуктивном возрасте (до 50 лет).

Распространенным методом лечения акромегалии является нейрохирургическое вмешательство. Однако полной ремиссии заболевания при помощи одного только хирургического лечения удается добиться у 80–90% пациентов с ГР-продуцирующими микроаденомами гипофиза и лишь у 45–53% больных с макросоматотропинами. Значительный размер опухоли (более 20 мм), ее распространение в кавернозные синусы и повышение содержания ГР в крови свыше 50 нг/мл являются основными предикторами неэффективности оперативного лечения. Осложнениями оперативного вмешательства могут быть гипопитуитаризм (до 25–40% пациентов), сахарный диабет (до 10%) и ряд других. Кроме того, у ряда пациентов есть противопоказания к нейрохирургическому вмешательству. В случае отсутствия ремиссии заболевания после оперативного лечения или при наличии противопоказаний к нему важное значение приобретает медикаментозное лечение.

Главную роль среди основных препаратов для медикаментозного лечения акромегалии играют пролонгированные аналоги соматостатина. Нативный соматостатин обладает способностью подавлять не только секрецию ГР и инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), но и пролиферацию соматотрофов. Пролонгированные аналоги соматостатина в полной мере обладают этими свойствами. Во многих исследованиях было показано, что пролонгированные аналоги соматостатина значительно снижают уровень ГР и ИРФ-1 в крови, хотя лечебный эффект зависит от исходного уровня ГР, спектра соматостатиновых рецепторов в опухолевой ткани, морфологической характеристики опухоли, возраста пациента и продолжительности ле-

чения [3, 4]. В настоящее время проведено достаточное количество клинических исследований, посвященных использованию пролонгированных аналогов соматостатина в качестве первичной или адъювантной терапии. Метаанализ 44 исследований, изучавших лечение акромегалии пролонгированными аналогами соматостатина на протяжении 3 мес и более, показал сходные результаты первичной и адъювантной терапии [5]. В целом уровень ГР ниже 2,5 нг/мл удается достигнуть у 50–56% пациентов, а нормализацию концентрации ИРФ-1 — у 60–66% [1, 4].

С целью оценки эффективности и безопасности медикаментозного лечения акромегалии мы провели открытое несравнительное, проспективное исследование влияния лечения пролонгированным октреотидом (сандостатином ЛАР) на содержание ГР и ИРФ-1, а также на размеры опухоли гипофиза.

Материалы и методы

В исследование включено 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 21 года до 65 лет (медиана 45 лет). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у 4 (10%) пациентов была диагностирована микроаденома гипофиза, у 36 (90%) пациентов — макроаденома (из них у 4 больных — эндоселлярная опухоль, у 32 больных — ее экстраселлярное распространение). Активность акромегалии была установлена на основании клинических симптомов, повышения базального уровня ГР и/или отсутствия подавления уровня ГР < 1 нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой, а также повышения концентрации ИРФ-1. Пролонгированные аналоги соматостатина в качестве первичного лечения получали 24 пациента, после нерадикального удаления опухоли — 16 больных. Все пациенты получали сандостатин ЛАР в дозе 20 мг внутримышечно 1 раз каждые 28 дней. Длительность лечения составила у 6 больных 3 мес, у 16 — 6 мес и у 18 пациентов 12 мес, средняя длительность лечения 8,25 мес.

Оценку клинико-гормональных показателей проводили через 3, 6 и 12 мес лечения. Определенные содержания ГР проводили в лаборатории гор-

монального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров) ГУ ЭНЦ РАМН радиоиммунным методом при помощи системы "Immunometrix". Определение концентрации ИРФ-1 проводили радиоиммунным методом после кислотно-этаноловой экстракции. Эффективным считалось снижение на фоне лечения концентрации ГР и/или ИРФ-1 не менее чем на 30% от исходного уровня.

Оценка состояния опухоли была проведена при помощи МРТ головного мозга у 26 больных, из них у 18 пациентов — через 3 мес лечения, у 23 — через 6 мес и у 15 — через 12 мес лечения сандостатином ЛАР. МРТ проводили в отделении лучевой диагностики и МРТ (зав. — доктор мед. наук А. В. Воронцов) ГУ ЭНЦ РАМН на томографе фирмы "Siemens" ("Erlangen", Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Т. Для получения сагиттальных, фронтальных и аксиальных изображений применялись параметры TR/TE/FA = 330/12/70 (импульсные последовательности турбо—спин—эхо, взвешенные по T1) и 5000.119.186 (импульсные последовательности турбо—спин—эхо, взвешенные по T2). Толщина среза составляла 3 мм для сагиттальных и фронтальных изображений и 4 мм для аксиальных изображений. Исследование осуществлялось без предварительной подготовки лежа на спине. Проводили подсчет объема гипофиза по формуле эллипса [переднезадний размер (мм) × ширина (мм) × высота (мм)] × 0,479.

Обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ "Statistica" (версия 6.0). Данные представлены в виде (медиана [25 и 75 перцентили]), значимость различий между группами оценивали при помощи критерия Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

Исходно основными клиническими проявлениями заболевания в исследуемой когорте больных были: головные боли у 37 (92,5%) пациентов, общая слабость и снижение работоспособности у 34 (85%), выраженная потливость у 26 (65%), боли в суставах у 23 (57,5%), отеки лица и конечностей у 18 (45%). У 6 (15%) больных был диагностирован сахарный диабет. До лечения уровень ГР у пациентов варьировал от 3,3 до 429 нг/мл (33,5 [12; 74]) и ИРФ-1 от 418 до 1747 нг/мл (779 [586; 1106]). По мнению многих авторов, эффективность лечения пролонгированными аналогами соматостатина находится в обратной зависимости от исходного уровня ГР и ИРФ-1. Необходимо отметить, что в данной когорте больных у 14 (35%) пациентов содержание ГР превышало 50 нг/мл, в том числе у 7 (17,5%) больных было более 100 нг/мл; концентрация ИРФ-1 у 23 (57,5%) пациентов превышала 700 нг/мл, в том числе у 10 (25%) больных была более 1000 нг/мл. Таким образом, примерно у половины пациентов отмечалась выраженная активность заболевания. Для сравнения отметим, что в исследовании S. Vhayana и соавт. наилучшая чувствительность к пролонгированным аналогам соматостатина наблюдалась в группе больных с базальным содержанием ГР 2,7 нг/мл и ИРФ-1 453 нг/мл [3].

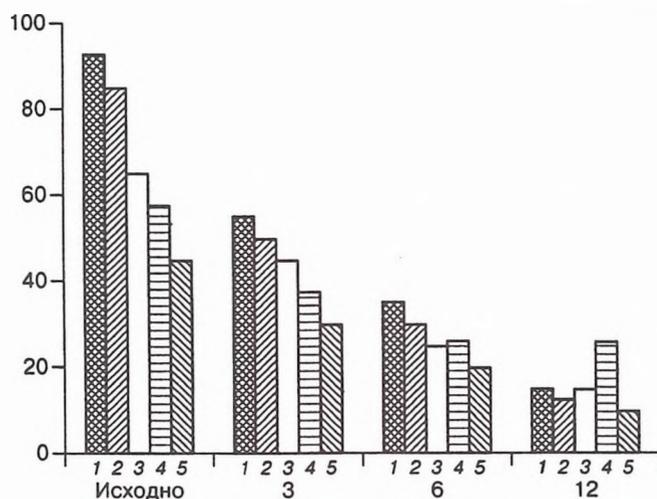


Рис. 1. Динамика клинических симптомов на фоне терапии сандостатином ЛАР.

По оси ординат (здесь и на рис. 4, 5) — процент больных; по оси абсцисс (здесь и на рис. 2–5) — продолжительность лечения (в мес). 1 — головная боль, 2 — слабость, 3 — потливость, 4 — артралгии, 5 — отечность рук и ног.

У 36 (90%) пациентов имел место той или иной степени выраженности положительный эффект от проводимого лечения. Пациенты отмечали субъективное улучшение состояния, уменьшались частота встречаемости и выраженность клинических симптомов (рис. 1): через 3 мес лечения головные боли беспокоили лишь 55% пациентов, слабость — 50%, потливость — 45%, боли в суставах — 37,5% пациентов. Через 12 мес лечения слабовыраженные головные боли сохранялись у 15% больных, отечность — у 12,5%, общая слабость и быстрая утомляемость — у 15%, боли в суставах — у 25% больных. Наиболее упорным симптомом были артралгии, что, вероятно, вызвано развитием необратимых изменений опорно-двигательного аппарата. На фоне лечения не отмечалось ухудшения показателей углеводного обмена, более того, у 3 больных сахарным диабетом после 3 инъекций сандостатина ЛАР нормализовались показатели гликемии.

Распределение больных в зависимости от динамики гормональных показателей приведено на рис. 2 и 3. В целом по группе у 29 (72,5%) пациен-

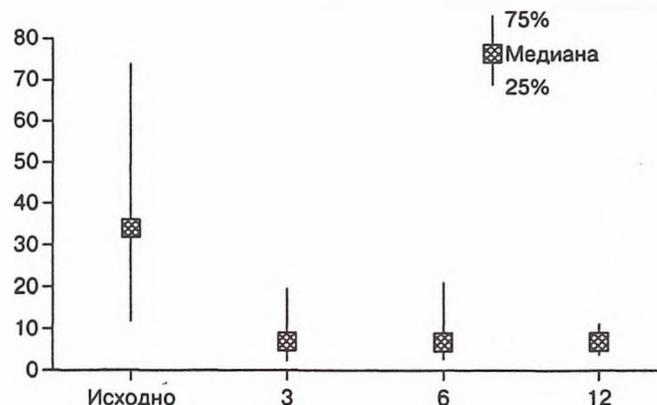


Рис. 2. Изменение концентрации ГР в процессе лечения.

По оси ординат — ГР (в нг/мл).

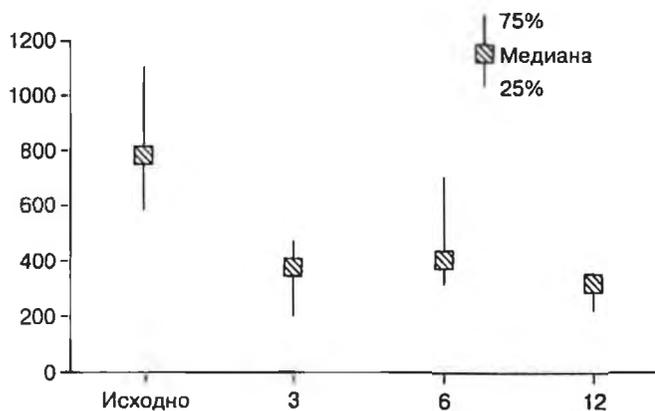


Рис. 3. Изменение концентрации ИРФ-1 в процессе лечения. По оси ординат — ИРФ-1 (в нг/мл).

тов наблюдалось значимое (не менее чем на 30% от исходного уровня) снижение уровня как ГР, так и ИРФ-1. У 3 (7,5%) больных отмечалось уменьшение концентрации ГР более чем на 50% от исходного уровня без изменения концентрации ИРФ-1, у 4 (10%) пациентов зафиксировано значительное снижение показателей ИРФ-1 без изменения содержания ГР. Диссоциация показателей ГР и ИРФ-1 на фоне медикаментозного лечения наблюдалась и другими авторами, и доля больных с таким расхождением может достигать 27,5% [6]. Снижение уровня ГР < 5 нг/мл было достигнуто через 3 мес лечения у 46,1% больных, через 6 мес — у 47,8% и через 12 мес — у 52,5% пациентов. Снижение концентрации ИРФ-1 более чем на 50% от исходного уровня отмечалось через 3 мес у 33,3% больных, через 6 мес — у 38,7% и через 12 мес — у 49,9% пациентов; при этом полная нормализация концентрации ИРФ-1 отмечалась через 3 и 6 мес у 25%, через 12 мес у 33,3% пациентов.

Минимальные и максимальные уровни ГР и ИРФ-1 в ходе лечения приведены в таблице. Большой разброс индивидуальных показателей ГР и ИРФ-1 через 6 мес лечения по сравнению с 3-месячным результатом объясняется тем, что некоторые пациенты с выраженной активностью заболевания и значительным исходным повышением гормональных показателей проходили обследование только через 6 мес от начала лечения. Например, через 6 мес лечения зафиксировано содержание ГР 142 нг/мл (максимальное в группе 6-месячного контроля), однако исходный уровень ГР у данной пациентки составил 238 нг/мл, а определение гормональных показателей через 3 мес лечения в данном исследовании не проводилось. Необходимо отметить, что отмечавшийся разброс индивидуаль-

Разброс индивидуальных показателей ГР и ИРФ-1 у пациентов в процессе лечения сандостатином ЛАР

Показатель, нг/мл	Уровень (разброс)	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
ГР	Минимальный	3,3	0,3	0,3	0,2
	Максимальный	429	55,6	142	24,8
ИРФ-1	Минимальный	418	143	151	182
	Максимальный	1747	533	927	684

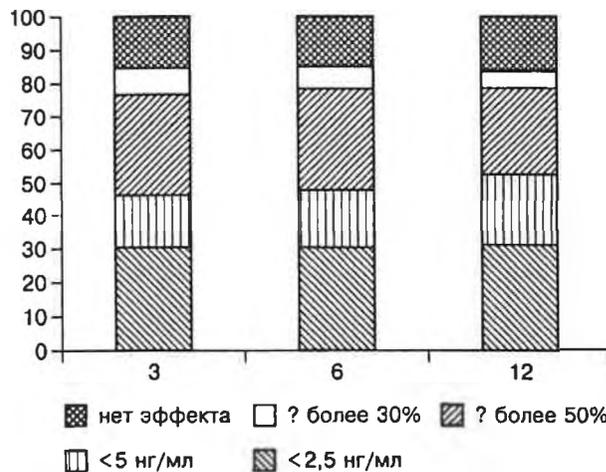


Рис. 4. Распределение больных по степени снижения ГР в процессе лечения.

ных показателей ГР и ИРФ-1 через 12 мес лечения значительно уменьшился, что можно объяснить повышением эффективности лечения при длительном применении сандостатина ЛАР.

Изменения содержания ГР и ИРФ-1 через 3 мес ($n = 27$), 6 мес ($n = 25$) и 12 мес ($n = 18$) лечения представлены на рис. 4 и 5. Через 3 мес лечения сандостатином ЛАР медиана концентрации ГР достоверно снизилась с 33,5 до 5,55 нг/мл ($p < 0,001$) и в дальнейшем оставалась приблизительно на этом уровне (5,1 нг/мл через 6 мес и 5,35 нг/мл через 12 мес лечения). Сходным образом изменились показатели концентрации ИРФ-1: медиана исходно 779 нг/мл, через 3 мес — 390 нг/мл ($p < 0,001$), через 6 мес — 390 нг/мл, через 12 мес — 330 нг/мл.

Уменьшение объема опухоли, которое происходило у 21—57% пациентов, на фоне применения пролонгированных аналогов соматостатина описано во многих исследованиях [2]. В нашем исследовании уменьшение объема опухоли гипофиза на фоне лечения наблюдалось у 10 (38,4%) из 26 пациентов, которым проводился МРТ-контроль. Через 3 мес лечения уменьшение опухоли отмечалось

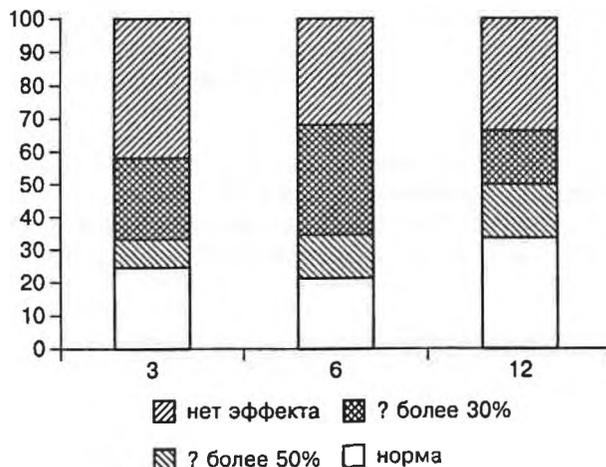


Рис. 5. Распределение больных по степени снижения ИРФ-1 в процессе лечения.

у 1 больного, через 6 мес — еще у 7, через 12 мес лечения — еще у 2 больных. Степень уменьшения объема опухоли колебалась в пределах от 13 до 73% ($41,25 \pm 7,22\%$). Из группы больных с уменьшением опухоли через 3 и 6 мес лечения у 3 пациентов был проведен МРТ-контроль и через 12 мес: у 1 пациента отмечалось дальнейшее уменьшение опухоли, а у 2 пациентов объем опухоли стабилизировался. Положительная динамика в виде уменьшения объема опухоли всегда наблюдалась на фоне снижения гормональных показателей, однако не зависела от полной нормализации концентрации ГР и/или ИРФ-1.

Побочные эффекты наблюдались у 14 (35%) больных: диарея (у 7), боли в животе умеренной или сильной интенсивности (у 5), метеоризм (у 5), тошнота (у 3), головные боли на 1–2-е сутки после инъекции (у 2), кратковременный подъем артериального давления до 150/80 после инъекции препарата (у 1), выпадение волос (у 1). Нежелательные явления отмечались: у 6 больных — однократно после 1-й инъекции сандостатина ЛАР (в 2 случаях через 2–3 дня после инъекции) и не повторялись при последующем лечении; у 3 больных — после 1-й и 2-й инъекций в течение 1–2 дней; у остальных 5 пациентов — периодически на фоне лечения. Из всех наблюдаемых больных 1 пациентка отказалась от продолжения лечения после 4 инъекций препарата, сославшись на головные боли.

Из всех пациентов у 4 (10%) лечение оказалось неэффективным: у 3 (7,5%) из них не отмечалось значимого снижения концентрации гормональных показателей и изменения размеров опухоли, у 1 (2,5%) пациента было отмечено дальнейшее повышение содержания ГР и ИРФ-1 на фоне лечения, а также увеличение объема опухоли гипофиза на 32% через 12 мес. Полученные показатели согласуются с данными J. Vevan, который после обобщения результатов лечения аналогами соматостатина 921 пациента отметил продолжение роста опухоли гипофиза на фоне лечения сандостатином ЛАР всего лишь у 20 (2,2%) больных [2].

В нашем исследовании пациенты получали сандостатин ЛАР в дозе 20 мг. После завершения исследования у некоторых пациентов с частичным снижением гормональных показателей или не чувствительных к лечению доза сандостатина была увеличена до 30 мг. У 3 пациентов, не чувствительных к лечению в дозе 20 мг, увеличение дозы препарата не привело к существенному улучшению результатов лечения. У 4 пациентов с частичным эффектом увеличение дозы до 30 мг привело к дальнейшему улучшению состояния и полной нормализации гормональных показателей.

Таким образом, терапия сандостатином ЛАР в дозе 20 мг привела к достоверному снижению по-

казателей ГР и ИРФ-1 уже после 3 мес лечения. После лечения сандостатином ЛАР в течение 12 мес отмечены следующие результаты:

- клиническое улучшение и значимое снижение гормональных показателей у 90% больных;
- снижение ГР < 5 нг/мл у 52,2% пациентов (в том числе снижение ГР < 2,5 нг/мл у 33,3% больных);
- снижение концентрации ИРФ-1 более чем на 50% от исходного уровня у 49,9% пациентов (в том числе полная нормализация концентрации ИРФ-1 у 33,3% пациентов);
- уменьшение объема опухоли у 38,4% пациентов (в среднем на $41,25 \pm 7,22\%$ от исходного объема) и стабилизация роста опухоли у 59,1% больных.

Снижение показателей ГР и/или ИРФ-1 через 3 мес на 30% от исходного уровня является основанием для продолжения лечения, при неполной нормализации концентрации ГР и ИРФ-1 целесообразно увеличивать дозу сандостатина ЛАР до 30 мг. Ожидать наибольшего регресса клинических симптомов и уменьшения объема опухоли наиболее вероятно после 6 мес лечения. Побочные явления (головные боли), которые заставили пациента отказаться от проводимого лечения, в нашем исследовании были зафиксированы только в 1 (2,5%) случае. Отсутствие значимого эффекта от медикаментозного лечения, которое наблюдалось у 10% больных, а также положительной динамики клинических симптомов и гормональных показателей через 3 мес должна стать основанием для рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что медикаментозная терапия сандостатином ЛАР является эффективным и безопасным методом лечения, который позволяет добиться контроля над гормональной секрецией и ростом опухоли у большинства пациентов с акромегалией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bevan J. S., Atkin S. L., Atkinson A. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4554–4563.
2. Bevan J. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 1856–1863.
3. Bhayana S., Booth G. L., Asa S. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 6290–6295.
4. Freda P. U. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3011–3018.
5. Freda P. U., Katznelson L., van der Lely A. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 4465–4470.
6. Souvatoglou E., Papastathopoulou L., Zianni D. et al. // European Congress of Endocrinology. — 2005. — Abstr. P2–64.

Поступила 01.03.06

◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Е. А. ТРОШИНА, Н. М. ПЛАТОНОВА, 2006

УДК 616.441-02:616-008.921.5-008.64]-036.22-07

Е. А. Трошина, Н. М. Платонова

СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ТИРЕОИДОЛОГИИ¹

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

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) относятся к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний человека. По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, приводящего к развитию таких заболеваний, как эндемический диффузный и узловой зоб, гипотиреоз, умственная и физическая отсталость детей, кретинизм, невынашивание беременности. В Российской Федерации не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития ЙДЗ. Недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью более чем 100 млн россиян, в том числе сохраняется угроза нарушения физического и умственного развития у 32,8 млн детей, проживающих в Российской Федерации. Благодаря мерам, принятым Правительством РФ, Минздравсоцразвития РФ, Российской академией медицинских наук, Эндокринологическим научным центром РАМН, были достигнуты определенные результаты в оценке распространенности ЙДЗ. Разработаны и внедряются профилактические программы, направленные на ликвидацию йодного дефицита и его последствий. Разумеется, для мониторинга эффективности программ устранения ЙДЗ необходимы эффективные и надежные методы оценки.

Рассмотрим современные методы изучения ЙДЗ и мониторинг их устранения.

Если обратиться к истории эпидемиологии ЙДЗ в России, можно сказать, что ранние исследования (периода от конца XIX до начала XX века) эндемического зоба представляли собой описание многочисленных случаев эндемического зоба и были связаны с именами таких исследователей, как Н. Кашин и др.

Уже в 20—30-е годы XX века мощная когорта крупных эндокринологов страны, включая В. Д. Шервинского и О. В. Николаева, начали широко-масштабную работу по изучению степени выраженности (напряженности) йодного дефицита в России. Используя принятые в то время критерии оценки напряженности йодного дефицита и сопоставляя содержание йода в окружающей среде (почве, продуктах питания, воде) со степенью пальпаторно оцениваемого увеличения щитовидной же-

лезы (ЩЖ), они доказали, что значительная часть территории СССР является йоддефицитной.

С начала 50-х до середины 80-х годов йодный дефицит в стране был устранен благодаря активным государственным мероприятиям (создание в 1956 г. сети противозобных диспансеров и обязательное промышленное йодирование соли привели к быстрому и убедительному уменьшению напряженности зобной эндемии).

Следует заметить, что до 1991 г. частоту зоба при эпидемиологических исследованиях традиционно выявляли, используя метод пальпации. Размеры зоба оценивали по О. В. Николаеву (1955 г.).

С 1991 г. для оценки йодного дефицита на территории России впервые стали использовать современные методы исследования: 1) определение концентрации йода в моче для оценки йодной обеспеченности; 2) УЗИ ЩЖ для объективизации оценки ее размеров.

До 2000 г. для оценки тяжести ЙДЗ и контроля программ по их ликвидации использовали рекомендации, выработанные ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за ЙДЗ (МСКЙДЗ), от ноября 1992 г. и их пересмотренную версию от сентября 1993 г.

Благодаря анализу накопленного за последние годы опыта, акценты в оценке ЙДЗ существенно изменились. В 2001 г. ВОЗ совместно с ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ был выпущен документ под названием "Методы изучения ЙДЗ и мониторинг их устранения", содержащий новые рекомендации по использованию индикаторов для контроля за ЙДЗ. Материалы данного руководства легли в основу методических указаний Минздрава России по контролю за программой профилактики ЙДЗ, выпущенных в 2001 г.

Мониторинг — это постоянный процесс сбора и анализа информации с целью определения возникающих проблем и принятия необходимых решений для выполнения поставленных целей.

Проведение мониторинга позволяет решать задачи, учитывая текущее состояние программы профилактики йодного дефицита.

На начальном этапе, до внедрения программы профилактики йодного дефицита, проведение эпидемиологических исследований позволит подтвердить его наличие и оценить степень выраженности.

Если программа профилактики йодного дефицита уже проводится, то эпидемиологические исследования помогут определить эффективность мероприятий и, в частности, зарегистрировать за-

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

дачу ликвидации йодного дефицита как проблему здравоохранения.

После запуска программы йодирования соли в качестве основных показателей воздействия рекомендуется использовать концентрацию йода в моче и доступность йодированной соли на уровне домашних хозяйств. Чтобы изменился показатель распространенности зоба, должно пройти время от периода увеличения обеспеченности йодом, поэтому уровень распространенности может быть использован для точной оценки текущего потребления йода.

Исследование экскреции йода с мочой

В настоящее время уровень экскреции йода с мочой рассматривается как основной эпидемиологический показатель, характеризующий йодную обеспеченность того или иного региона. Этот показатель является высокочувствительным и быстро реагирует на изменения потребления йода, поэтому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ИДЗ.

С мочой выводится 80—90% потребляемого с пищей йода. Содержание йода в моче является количественным прямым показателем йодной обеспеченности. Вместе с тем из-за высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче этот показатель нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного человека. Данный метод пригоден только для эпидемиологических исследований, так как распределение уровня йода в образцах мочи очень неравномерно.

Проведение исследований осуществляется в аккредитованных установленном порядке лабораториях. Концентрация йода определяется в разовой порции мочи церий-арсенидовым методом. В связи с высокой амплитудой колебаний индивидуальных концентраций йода в моче для оценки выраженности йодного дефицита используют медиану йодурии (табл. 1).

При проведении биологического мониторинга оценка содержания йода в моче позволяет сделать "моментальный снимок" ситуации, касающейся обеспеченности йодом в конкретном месте и в конкретное время. Если данные эпидемиологического обследования указывают на отсутствие йодного дефицита, это не исключает существования отдель-

Таблица 1

Критерии оценки потребления йода населением, основанные на медиане концентрации йода в моче у детей школьного возраста

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Выраженность йодного дефицита
< 20	Тяжелый дефицит йода
20—49	Дефицит йода средней тяжести
50—99	Легкий дефицит йода
100—200	Нормальный уровень потребления йода
201—299	Умеренно повышенное потребление йода
> 300	Увеличенное потребление йода

Примечание. Не менее 50% образцов мочи должны иметь показатель выше 100 мкг/л, не более 20% образцов не должны иметь показатель ниже 50 мкг/л.

ных групп людей или населенных пунктов, в которых по-прежнему сохраняется дефицит йода. Для адекватного проведения исследований необходим правильный отбор групп на основе кластерного метода.

Определение зоба в популяции

Изменение объема ЩЖ, как правило, связано с уровнем поступления йода в организм, однако это изменение в ответ на изменившееся потребление йода происходит в течение нескольких лет.

На степень увеличения ЩЖ оказывают влияние степень йодного дефицита, длительность проживания в условиях нехватки йода, профилактические мероприятия, а также пол и возраст человека.

Распространенность зоба в популяции является количественным непрямым показателем выраженности йодного дефицита и отражает прежнюю, а не существующую в данный момент обеспеченность населения йодом. Для развития зоба в условиях йодного дефицита требуется достаточно длительное время (2—3 года). После нормализации потребления йода потребуется несколько лет, чтобы частота зоба у школьников снизилась до уровня менее 5%. В связи с этим частоту зоба следует считать косвенным показателем уровня потребления йода и выраженности йодного дефицита.

Наиболее целесообразным является определение частоты зоба у детей 8—10 лет, так как у детей до 8 лет определение объема ЩЖ технически сложно, а у детей старше 10 лет трактовка результатов затруднительна из-за выраженных различий в сроках начала пубертата и скорости линейного роста.

Распространенность зоба в популяции определяется методом пальпации.

В настоящее время для оценки размеров ЩЖ, как в клинических целях, так и для проведения эпидемиологических исследований, рекомендуется использовать классификацию, предложенную ВОЗ в 2001 г.

Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

0 степень — зоб нет (объем долей не превышает объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого);

I степень — зоб не виден, но пальпируется, при этом размер каждой из его долей больше дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого;

II степень — зоб пальпируется и виден на глаз. Для более точного определения размеров и структуры ЩЖ проводится УЗИ. Объем ЩЖ при УЗИ подсчитывается по формуле:

$$V_{\text{ЩЖ}} = [(D_1 \times Ш_1 \times T_1) + (D_2 \times Ш_2 \times T_2)] \times 0,479,$$

где D — длина, Ш — ширина, T — толщина каждой доли, 1 и 2 — доли ЩЖ, 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность.

У взрослых зоб диагностируется, если объем ЩЖ превышает 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин.

У ребенка объем ЩЖ зависит от степени физического развития, поэтому перед исследованием

Таблица 2

Нормативы объема ЩЖ (в мл) у детей в зависимости от пола и площади поверхности тела (ВОЗ, версии разных лет)

Пол	Площадь поверхности тела										
	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Девочки:											
1997 г. н. д.	4,8	5,9	7,1	8,3	9,5	10,7	11,9	13,1	14,3	15,6	
2001 г. н. д.	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1	
2003 г.	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,40	7,29	8,32	н. д.
Мальчики:											
1997 г. н. д.	4,7	5,3	6,0	7,0	8,0	9,3	10,7	12,2	14,0	15,8	
2001 г. н. д.	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2	
2003 г.	2,62	2,95	3,32	3,37	4,2	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	н. д.

Примечание. 1997 г. — Delange F. et al. *European Journal of Endocrinology*. 136: 180—187; 2001, 2003 г. — Zimmermann M. et al. *Am. J. Clinical Nutrition*. 2004; 79 Feb.: 231—237. н. д. — нет данных.

измеряются его рост и масса тела и по специальной шкале или по формуле вычисляется площадь поверхности тела. У детей объем ЩЖ сопоставляется с нормативными показателями в зависимости от площади поверхности тела, полученными в регионах без дефицита йода.

Нормативные показатели объема ЩЖ у детей для эпидемиологических исследований, предложенные ВОЗ и МСКЙДЗ в 1997 г., базировались на результатах обследования детей, проживающих в йодобеспеченных регионах Европы. Дальнейшие исследования показали, что эти референсные значения требуют корректировки, поэтому в последние 3 года группой специалистов, в которую входили представители МСКЙДЗ, предложены для обсуждения обновленные нормативы объема ЩЖ у детей (табл. 2).

В табл. 2 приведены показатели верхнего предела нормальных значений для объема ЩЖ (97-й перцентиль) в расчете на площадь поверхности тела (ППТ).

$$\text{ППТ} = M_{0,425} \times P_{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где М — масса тела (в кг); Р — рост (в см).

В настоящее время нет общепринятых стандартов объема ЩЖ у детей, что вызывает определенные разногласия при трактовке результатов. В связи с этим при проведении эпидемиологических исследований целесообразно определять наличие зоба у детей методом пальпации.

Организация и проведение эпидемиологических исследований

Организация исследования включает определение участников исследования, выбор репрезентативной группы и места проведения исследования, определение численности участников исследования, выбор модели эпидемиологического исследования, а также выбор школ и учащихся.

С организационной и научной точки зрения наиболее адекватным является эпидемиологическое обследование детей школьного возраста. Это обусловлено следующими факторами:

— практически все дети независимо от социального и имущественного статуса их родителей посещают среднюю школу;

— обследование школьников можно проводить в любое время года, за исключением периода каникул;

— уровень потребления йода детьми в целом отражает величину потребления йода населением обследуемого региона.

Для эпидемиологического исследования отбирают детей одного возраста; при этом наиболее оптимальной группой являются школьники в возрасте от 8 до 10 лет. Если в обследуемых школах недостаточно детей этого возраста, то следует расширить возрастной диапазон (от 6 до 12 лет). Важно, чтобы во всех школах в эпидемиологическое исследование включали сопоставимую возрастную группу (8—10 или 6—12 лет).

В группе должно быть примерно одинаковое количество девочек и мальчиков.

Эпидемиологическое исследование следует проводить непосредственно в школе. Для обследования детей может быть использовано любое помещение, однако сбор и обработку образцов мочи не следует проводить в медицинских кабинетах, чтобы исключить попадание паров йода в образцы мочи и последующее искажение результатов исследования.

Исследование должно проводиться на основе кластерного метода. Отбирается 30 кластеров, в каждом из которых обследуется по 30 детей (определяется распространенность зоба, уровень йода в моче). При проведении мониторинга профилактических программ достаточно обследовать по 10 человек в кластере, т. е. 300 человек.

Объем информации, собираемой при эпидемиологическом исследовании, может существенно варьировать, однако обязательно следует регистрировать возраст ребенка (дату рождения), пол, дату обследования, номер кластера и индивидуальный номер ребенка (должен соответствовать номеру образца мочи). Если дополнительно ребенку (или членам его семьи) дается опросник с целью выяснения уровня его знаний о проблеме йодного дефицита, то он должен быть составлен с употреблением понятных и простых терминов.

О проведении исследования необходимо заранее оповестить родителей. Для этого целесообразнее всего направить родителям краткое письмо с объяснением целей и задач исследования (используя термины, понятные неспециалисту) и его значения для здоровья детей. В этом же письме следует попросить родителей подготовить небольшой об-

Таблица 3

Критерии оценки степени выраженности йодного дефицита

Критерий	Нет дефицита йода	Степень выраженности		
		легкая	средняя	тяжелая
Частота зоба (пальпация или УЗИ), %	< 5	5—19,9	20,0—29,9	> 30,0
Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	> 100	50—99	20—49	< 20

Таблица 4
Критерии оценки эффективности программ профилактики ЙДЗ
(ВОЗ, ЮНИСЕФ, МСКЙДЗ, 2001)

Индикатор	Цель
Йодирование соли:	
доля домашних хозяйств, использующих адекватное количество йодированной соли, %	> 90
Концентрация йода в моче:	
медиана, мкг/л	100—300
доля образцов мочи с содержанием йода < 100 мкг/л, %	< 50
доля образцов мочи с содержанием йода < 50 мкг/л, %	< 20

разец соли (завернуть примерно половину чайной ложки соли в чистый лист бумаги) с указанием фамилии ребенка. Этот образец будет использован для качественного (при необходимости количественного) определения содержащегося в нем йода.

На этапе подготовки необходимо связаться с Управлением образования административного округа и получить список всех школ округа. Желательно не просто иметь список школ, но и знать общее число учеников в каждой из них. В исследование отбираются только те школы, где есть учащиеся необходимого возраста (от 8 до 10 лет). Если на обследуемой территории преобладают школы с небольшим количеством учащихся, то целесообразно расширить возрастную группу (от 6 до 12 лет).

Оценка результатов эпидемиологического исследования

Использование описанных выше критериев (индикаторов) оценки дефицита йода в совокупности с адекватными методами эпидемиологического исследования позволяет дать объективную оценку состояния йодного дефицита на обследуемой территории. В табл. 3 приведены критерии оценки степени выраженности йодного дефицита.

Для оценки эффективности программ профилактики ЙДЗ используют 2 критерия: охват населения йодированной солью, концентрация йода в моче (табл. 4).

Эффективной профилактической программой является в том случае, когда более 90% населения потребляет йодированную соль. Если содержание йода в соли оптимально, то на фоне ее массового использования медиана концентрации йода в моче должна находиться в пределах от 100 до 300 мкг/л.

Проведение регулярного мониторинга содержания йода в соли и моче на фоне всеобщего йодирования пищевой соли является залогом надежности и устойчивости национальных и региональных программ ликвидации йодного дефицита.

Исследования, проведенные Центром по йоддефицитным заболеваниям Минздрава РФ в 2002—

2003 гг. на территории РФ, показали, что в большинстве регионов профилактические мероприятия проводятся непостоянно и несистематически и не охватывают все население региона, а средства для профилактики не соответствуют международным стандартам. При сравнении результатов эпидемиологических исследований, проведенных в 90-е годы, с результатами исследований последних 2 лет не выявляется положительной динамики. Во всех обследованных субъектах РФ йодурия по-прежнему ниже нормальных значений, что соответствует средней или легкой степени тяжести йодного дефицита.

Результаты проведенных исследований подтверждают вполне очевидную корреляционную взаимосвязь между долей домохозяйств, использующих йодированную соль, и уровнем экскреции йода с мочой в популяции. К сожалению, в целом в России в настоящее время лишь около 15—30% населения потребляет йодированную соль, и эта печальная статистика отражается на здоровье миллионов россиян и приводит к все более широкому распространению ЙДЗ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бурлачук Л. Ф., Морозов Н. М. Словарь-справочник по психодиагностике. — СПб., 2000.
- Дедов И. И., Герасимов Г. А., Свириденко Н. Ю. Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: Метод. пособие. — М., 1999.
- Джаматов Ф. А., Герасимов Г. А. Как защититься от йододефицитных заболеваний: Пособие для прессы. — М., 2002.
- Дмитриева Е. В. Социология здоровья: методологические подходы и коммуникационные программы. — М., 2002.
- Йодированная соль в России: знания, отношение и опыт потребления. Министерство здравоохранения РФ, Детский фонд ООН. — М., 2001.
- Йододефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002.
- Свириденко Н. Ю. Йододефицитные заболевания. Эпидемиология, методы диагностики, профилактики и лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
- Свириденко Н. Ю., Герасимов Г. А., Сяховская И. В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли: Метод. указания. — М., 2001.
- Трошина Е. А., Абдулхабирова Ф. М., Мазурина Н. В. и др. Результаты эпидемиологических исследований в рамках проекта "Тиромобиль": III тиреоидологический конгресс. — М., 2004.
- Bleichrodt N., Born M. Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт. — М., 1999.
- Gerassimov G. // IDD Newslett. — 1993. — Vol. 9. — P. 43—48.
- WHO and ICCIDD // Bull. Wld Hlth Org. — 1997. — Vol. 75, N 2. — P. 95—97.
- WHO, ICCIDD, UNCF. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. — 2-nd Ed. — Geneva, 2001. — P. 1—103.
- WHO, UNICEF and ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. — Geneva, 1994.
- WHO, UNICEF and ICCIDD. Progress Towards the Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). — Geneva, 1999.

Поступила 30.11.05

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.45-006.488-039.52-036.1

М. Б. Бабарина, К. А. Комшилова, В. Н. Сморцок, Н. С. Кузнецов, Л. Я. Рожинская

СКРЫТАЯ ФОРМА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ НАДПОЧЕЧНИКА

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

Опухоли надпочечников часто протекают без отчетливой клиники (так называемые инциденталомы). В большинстве случаев это доброкачественные аденомы коры надпочечников, менее чем 5% из них секретируют катехоламины. Известно, что феохромоцитома — опухоль из хромоаффинной ткани, клинически проявляющаяся синдромом артериальной гипертензии различной степени выраженности, многообразными метаболическими расстройствами [4].

Феохромоцитомы делятся по клиническому течению (классификация по О. В. Николаеву, В. В. Меньшикову) [1] следующим образом:

1) бессимптомное течение:

а) немая форма (АД и уровень катехоламинов в норме, при гистологическом исследовании — опухоль хромоаффинной ткани);

б) скрытая форма (повышение уровня катехоламинов при нормальном АД);

2) клинически выраженное течение:

а) пароксизмальная форма (гипертонические кризы на фоне нормального АД);

б) персистирующая форма (стойкая гипертония);

в) смешанная форма (на фоне стойкого повышения АД возникают кризы с еще большим его повышением);

3) атипичное течение:

а) гипотоническая форма;

б) протекающие под клинической маской, связанной с полигормональной продукцией.

Итак, при бессимптомном течении выделяют скрытую форму, характеризующуюся нормальным уровнем АД, высоким уровнем катехоламинов; при гистологическом исследовании выявляется опухоль хромоаффинной ткани [1].

Приводим наше наблюдение пациента со скрытой формой феохромоцитомы.

Больной Р., 48 лет, находился на лечении в отделении нейроэндокринологии в феврале 2005 г.

Больной поступил с жалобами на незначительную общую слабость, утомляемость. Из анамнеза: с 2002 г. — эпилепсия, в январе 2004 г. травма правой почки с ее разрывом; наследственный и аллергологический анамнез без особенностей; вредные привычки — курение.

В январе 2004 г. после травмы правой почки с ее разрывом произведена операция по ушиванию правой почки. При компьютерной томографии органов брюшинного пространства объемных образований надпочечников не выявлено. В декабре 2004 г. при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшинного пространства выявлено объемное образование левого надпочечника размером 63,5 × 43,7 мм, прилежащее к верхнему полюсу левой почки и левой ножке диафрагмы, неоднородной структуры, с нечеткими, неровными

контурами. Пациент был направлен в ЭНЦ РАМН для дообследования и определения тактики дальнейшего лечения.

При объективном осмотре данных, свидетельствующих об эндокринной патологии, не выявлено. Состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, астенический тип телосложения, рост 176 см, масса тела 64 кг, ИМТ 20,6 кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы легких в норме. ЧД 16 в 1 мин. АД 140/80 мм рт. ст. Пульс 78 в 1 мин, ритмичный.

Данные лабораторных методов исследования: общий анализ крови — без особенностей; биохимический анализ крови: холестерин — 5,6 ммоль/л (норма 5,2—3,3 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности — 3,6 ммоль/л (норма 0—3,37 ммоль/л). Глюкозотолерантный тест: гликемия натощак — 6,8 ммоль/л (норма 3,05—6,38 ммоль/л), через 2 ч после приема 75 г глюкозы — 7,0 ммоль/л.

В крови: АКТГ в 8.00 — 59,7 пг/мл (норма 10,0—60,0 пг/мл), АКТГ в 23.00 — 10,31 пг/мл (норма 10,0—60,0 пг/мл), кортизол в 8.00 — 533 нмоль/л (норма 123—626 нмоль/л), кортизол в 23.00 — 106 нмоль/л (норма 46—389 нмоль/л), альдостерон лежа — 945 пмоль/л (норма 97—830 пмоль/л), ренин лежа — 1,5 нг/мл/ч (норма 0,5—1,9 нг/мл/ч).

Анализ суточной мочи: свободный кортизол — 209 нмоль/л (норма 120—400 нмоль/л), ВМК — 5,62 мг/сут (норма 0,4—15,4 мг/сут), метанефрин — 5625 мкг/сут (норма 20—345 мкг/сут), норметанефрин — 3072 мкг/сут (норма 30—440 мкг/сут).

УЗИ надпочечников: правый не увеличен, однородной структуры, в проекции левого надпочечника объемное образование неоднородной структуры размером 6,8 × 5,4 см, средней экзогенности, с обширными жидкостными зонами.

МРТ надпочечников (декабрь 2004 г.): объемное образование в проекции левого надпочечника неправильной формы размером 63,5 × 43,7 см, неоднородной структуры, с участками кистозной дегенерации, тесно прилежащее к верхнему полюсу левой почки, с неотчетливой границей (рис. 1).

Сцинтиграфия надпочечников с мета-йодбензилгуанидином, меченным изотопом ¹²³I: через 2 ч после введения индикатора

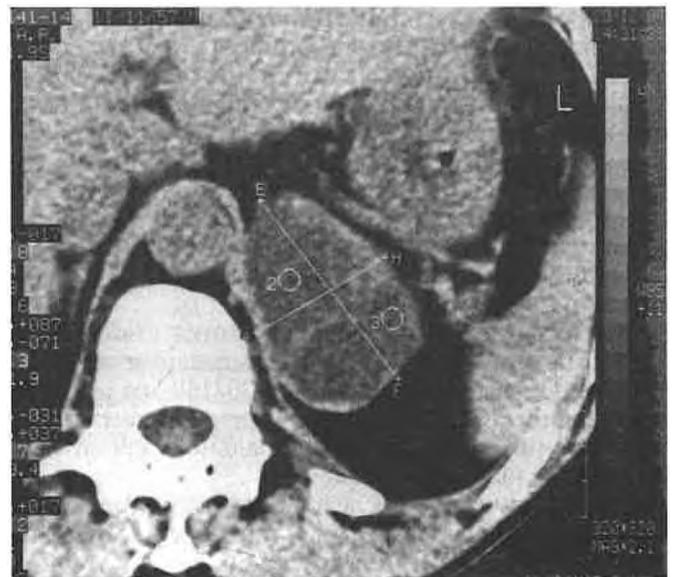


Рис. 1. МРТ надпочечников.

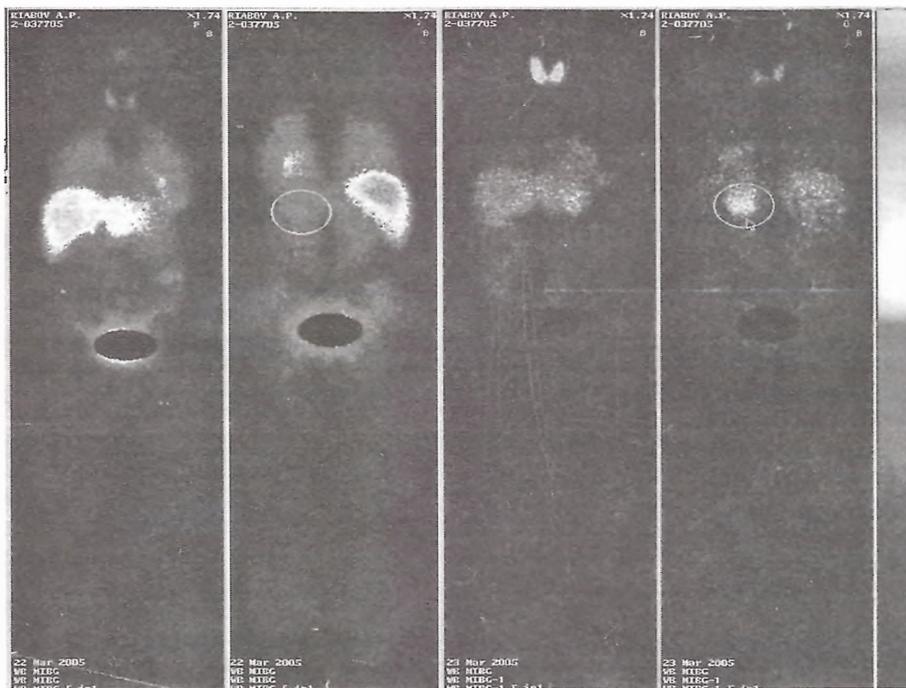


Рис. 2. Сцинтиграфия надпочечников.

тора — сомнительное малоинтенсивное накопление индикатора в проекции левого надпочечника; через 20 ч после введения индикатора — отчетливая массивная очаговая гипераккумуляция индикатора. Заключение: картина хромаффинного новообразования левого надпочечника (феохромоцитомы — рис. 2).

Принимая во внимание тот факт, что развитие эпилепсии произошло до обнаружения опухоли надпочечника, с целью исключения метастатического генеза эпилептических припадков пациенту проведено МРТ головного мозга: картина хронической ишемии головного мозга.

АД у пациента во время нахождения в стационаре колебалось от 120/70 до 140/90 мм рт. ст.

Таким образом, на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования у пациента выявлена феохромоцитомы.

Неясным остался генез эпилепсии, диагностированной в 2002 г. С одной стороны, симптомы эпилепсии возникли до травмы почки и до возникновения опухоли надпочечника. С другой стороны, имеются указания [5], что эпилепсия может быть одним из симптомов феохромоцитомы во время незарегистрированных и кратковременных подъемов АД.

Больному был поставлен диагноз: феохромоцитомы левого надпочечника, гиперлипотеидемия IIa стадии (ВОЗ), нарушенная гликемия натощак, эпилепсия.

Пациенту запланировано проведение адреналэктомии.

Во время операции гемодинамика стабильная. Интраоперационно в момент выделения опухоли отмечалось повышение АД до 220/160 мм рт. ст. и тахикардия до 120 в 1 мин, в дальнейшем, после "отключения" опухоли от центрального кровотока, гипотонии не выявлялось.

Гистологическое исследование макропрепарата: опухолевидное образование диаметром 8 см, на разрезе представленное багровой резко отечной тканью с полостями распада, окруженной по пери-

ферии ободком желтой ткани толщиной 0,5 см, к нему прилежит слоистый надпочечник размером 3 × 3 × 3 см. Микропрепарат: опухоль надпочечника имеет строение трабекулярно-альвеолярной феохромобластомы с инфильтрирующим ростом в прилежащую жировую ткань, некрозами и кровоизлияниями в опухоль на фоне диффузно-узловой гиперплазии коркового слоя надпочечника. Согласно данным литературы, даже на основании гистологических критериев нельзя четко от дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной, только метастазирующие опухоли принято считать злокачественными [6, 8].

Гормональный анализ суточной мочи через 15 дней после оперативного лечения: норметанефрин — 491 мкг/сут (норма 30—440 мкг/сут), свободный кортизол — 264 нмоль/с (норма 120—400 нмоль/с).

Представленное наблюдение имеет следующие особенности:

1) скрытая форма феохромоцитомы: лабораторно выявлен повышенный уровень метанефрина и норметанефрина при нормальном АД;

2) стабильные гемодинамические показатели: во время наркоза и доступа к опухоли надпочечника не отмечалось повышения АД. Вероятно, это объясняется предоперационной подготовкой с использованием препарата "Кардура" (доксазозина), применяемого для профилактики осложнений и улучшения интра- и послеоперационной гемодинамики [7];

3) документально подтвержденное (по данным МРТ) развитие опухоли надпочечника после травмы и операции на почке менее чем за 8 мес.

Можно предположить, что у нашего пациента возможен благоприятный прогноз. В то же время сохранение небольшого повышения норметанефрина в анализе суточной мочи, выполненном на 15-е сутки после оперативного лечения, требует пристального динамического наблюдения. Все пациенты после оперативного лечения феохромоцитомы должны регулярно обследоваться в специализированных стационарах в течение всей жизни, так как длительная ремиссия после оперативного вмешательства наблюдается только у 71,9% пациентов [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А. // Практическая мед. — 2005. — P. 216.
2. Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M. // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 60. — P. 273—287.
3. Kvacheniuk A. // Klin. Khir. — 2004. — N 3. — P. 41—43.
4. Kvacheniuk A. // Lik Sprava. — 2004. — N 7. — P. 52—54.
5. Leiba A., Bar-Dayan Y., Lekker R. R. et al. // J. Hum. Hypertens. — 2003. — Vol. 17. — P. 73—75.
6. Salmenkivi K., Heikkila P., Haglund C., Arola J. // APMIS. — 2004. — Vol. 112, N 9. — P. 551—559.

7. Scott H., Halter S. // *Surgery*. — 1996. — Vol. 96, N 6. — P. 1061—1066.
 8. Shen W., Sturgeon C., Clark O. et al. // *Surgery*. — 2004. — Vol. 136. — P. 1129—1137.

9. Svab J., Navratil P. // *Rozhl. Chir.* — 1989. — Vol. 68, N 11. — P. 705—710.

Поступила 29.09.05

◆ ОБЗОРЫ

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2006

УДК 616.16-031:611.61]-02:616.379-008.64]-092

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

РОЛЬ ДИСФУНКЦИЙ КЛУБОЧКОВЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД). В последние годы ДН заняла ведущую позицию среди причин терминальной почечной недостаточности в США и странах Европы. Современные методы лечения ДН, основанные на жестком контроле гликемии, артериального давления, дислипидемии и других факторов риска, способны существенно улучшить прогноз пациентов, однако не всегда предотвращают развитие и прогрессирование нефропатии. Это диктует необходимость дальнейшей расшифровки патогенеза ДН и разработки новых подходов к ее лечению. В последние годы в центре внимания многих исследовательских групп оказалась роль дисфункций клубочковых клеток — эндотелиальных, эпителиальных и мезангиальных в патогенезе диабетического поражения почек. Значение дисфункции эндотелия нашло отражение в ряде недавних обзоров [18, 21, 64]. В данной статье мы обобщили данные о роли изменений подоцитов и мезангиальных клеток в развитии ДН.

1. Дисфункция подоцитов в патогенезе ДН

Подоциты — крупные эпителиальные клетки внутреннего листка капсулы клубочка, покрывающие наружную поверхность капиллярных петель. Подоциты имеют большие отростки, от которых почти перпендикулярно отходят малые отростки ("ножки" или педикулы), тесно переплетающиеся между собой. Отростки подоцитов содержат набор сократительных белков: актин, миозин, α -актинин, винкулин и талин, которые связаны с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) посредством $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегриновых комплексов. Между малыми отростками имеются фибриллярные соединения, формирующие щелевую диафрагму — систему пор фильтрации. Наряду с эндотелиоцитами и ГБМ подоциты формируют почечный фильтр и играют важную роль в обеспечении его селективной проницаемости. Не менее важна синтетическая функция этих клеток: большинство компонентов ГБМ (коллаген IV типа, ламинин, энтактин, агрин и перлекан) син-

тезируются подоцитами. Кроме того, подоциты вырабатывают расщепляющие ГБМ ферменты — металлопротеиназы [54].

Повреждение подоцитов при разных формах гломерулопатий ведет к функциональной несостоятельности почечного фильтра. Первичная дисфункция этих клеток наблюдается при наследственных формах фокально-сегментарного гломерулосклероза, вторичная — при разных поражениях почек, протекающих с протеинурией [54]. В последние годы появились новые данные о роли изменений числа и функции подоцитов в патогенезе ДН.

В ряде работ отмечено снижение числа подоцитов в клубочках при СД. Это зафиксировано в экспериментах на животных [24], а также у больных СД 1-го [65] и 2-го [14, 51, 73] типов. Количество подоцитов, отнесенное к объему клубочков, снижается даже при нормальном абсолютном числе этих клеток [72]. Причины снижения числа подоцитов не совсем ясны. Будучи высокоспециализированными клетками, подоциты, подобно нейронам, почти не способны к пролиферации [32]. Лишь при некоторых заболеваниях почек, например при ВИЧ-ассоциированной нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе, можно наблюдать пролиферативную реакцию этих клеток [54]. Гораздо чаще на действие патологических факторов подоциты отвечают внутриклеточной регенерацией, гипертрофией или активацией апоптоза. Роль последнего в изменении числа подоцитов при ДН неясна.

Одним из механизмов снижения числа подоцитов является отрыв этих клеток от ГБМ. Установлено, что у части больных СД с микро- и макроальбуминурией (но не у здоровых лиц!) подоциты обнаруживаются в осадке мочи [44]. Выделенные из мочи крыс с экспериментальным СД подоциты способны к культивированию и даже пролиферации *ex vivo* [55]. Следовательно, речь идет об экскреции вполне жизнеспособных клеток, что согласуется с гипотезой "отрыва". Вероятно, причина нарушенной фиксации подоцитов кроется в уменьшении количества $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегриновых комплексов на их плазматической мембране. $\alpha 3$ - $\beta 1$ -Интег-

рин чрезвычайно важен для обеспечения связи подоцитов и ГБМ. Между тем в условиях высокой концентрации глюкозы его синтез снижается, что показано в экспериментах *in vitro*, у крыс с экспериментальным диабетом и у пациентов с ДН [9, 58].

Дефицит подоцитов в клубочках может влиять на выраженность и быстроту развития нефропатии. У больных СД 1-го типа с протеинурией [72] и у больных СД 2-го типа [51, 73] обнаружена обратная зависимость между альбуминурией и числом подоцитов. Снижение количества подоцитов оказалось неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным с прогрессированием ДН у индейцев Пима [40]. Роль сокращения числа подоцитов в развитии склероза клубочков нуждается в уточнении. На модели экспериментального гломерулосклероза показано, что процесс склерозирования начинается в местах, свободных от подоцитов, а его выраженность зависит от уменьшения числа этих клеток [30].

Несмотря на увеличение объема клубочков, площадь ГБМ, покрытой подоцитами, на ранних стадиях ДН остается неизменной [72]. Сохранение соотношений между ГБМ и подоцитами обеспечивается гипертрофией последних [24]. Прогрессирование нефропатии сопровождается ростом участков ГБМ, не покрытых подоцитами. В самих подоцитах развиваются дегенеративные изменения, в числе которых вакуолизация и отек цитоплазмы, исчезновение внутриклеточных структур, расширение и частичное слияние малых отростков [24, 41, 51, 73]. Изменение малых отростков представляется особенно важным, поскольку оно препятствует фиксации подоцитов к ГБМ и нарушает функцию почечного фильтра. Неудивительно, что величина альбуминурии у больных СД зависит от выраженности изменений малых отростков подоцитов [14, 72].

В последние годы большое внимание привлекла роль изменений структуры и функции щелевой диафрагмы в развитии нарушений фильтрации и протеинурии. Важным шагом в этом направлении стало открытие белков щелевой диафрагмы, в частности нефрина, ZO-1, CD2-ассоциированного протеина и ряда других. Многие из этих белков играют важную роль в процессе ультрафильтрации. Наибольшее число работ посвящено нефрину. Генетический дефект его синтеза имеет место при врожденном нефротическом синдроме финского типа [28]. Этот синдром развивается в первые дни или недели жизни ребенка, проявляется массивной протеинурией и заканчивается смертью на первом году. Предполагают, что дефицит нефрина имеет значение для развития протеинурии и при ДН.

Снижение экспрессии нефрина обнаружено у животных с экспериментальным СД на протеинурической стадии нефропатии [6, 15, 29]. На ранних стадиях ДН синтез нефрина может повышаться [2, 19]. При этом обнаруживается его перераспределение с тенденцией к внутриклеточной локализации [2]. В ряде исследований зафиксировано уменьшение экспрессии нефрина у пациентов с ДН [5, 16, 17, 34, 67]. Оказалось, что количество нефрина об-

ратно коррелирует с протеинурией [34, 67]. А. Patarí и соавт. [52] обнаружили нефрин в моче у 30% больных СД 1-го типа с нормоальбуминурией, у 17% больных с микроальбуминурией и у 28% больных с протеинурией. В моче у здоровых лиц нефрин не выявлялся. Это подтверждает то, что по крайней мере у части больных с ДН имеется поражение гломерулярного фильтра на уровне щелевой диафрагмы.

При обследовании 996 больных СД 1-го типа в североευропейской популяции не найдено взаимосвязи между частотой редких аллельных вариантов E117K, R408Q, N1077S кодирующей области гена нефрина и развитием нефропатии [56]. По-видимому, ведущую роль в снижении синтеза нефрина играют метаболические факторы. Установлено, что к ингибированию синтеза нефрина приводит взаимодействие поздних продуктов гликации (AGEs) с рецепторами на поверхности подоцитов. Другим ингибитором продукции нефрина оказался ангиотензин II [17].

Поскольку подоциты отвечают за выработку компонентов ГБМ, нарушение синтетической функции этих клеток может играть важную роль в развитии нефропатии. Исследования *in vitro* показали, что высокая концентрация глюкозы повышает экспрессию коллагена IV типа в подоцитах. Этот эффект опосредован через трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [27]. Усиление синтеза коллагена приводит к его накоплению в ГБМ, что является характерным признаком диабетического гломерулосклероза [1].

Заметные изменения при ДН претерпевает регуляторная функция подоцитов. Известно, что подоциты вырабатывают ряд цитокинов, оказывающих влияние на другие клетки клубочков. В настоящее время большую роль отводят фактору роста сосудистого эндотелия (vascular endothelial growth factor, VEGF), который в клубочках синтезируется преимущественно подоцитами. VEGF стимулирует пролиферацию и дифференцировку эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость микрососудов и регулирует обмен межклеточного матрикса [59]. В экспериментах установлено, что продукция VEGF при СД повышается [8, 36]. Его экскреция с мочой у больных СД 2-го типа возрастает на ранних стадиях нефропатии и коррелирует с экскрецией альбумина [31]. Вероятным стимулятором продукции VEGF является ангиотензин II [36], а также гипергликемия, эффект которой реализуется через ТФР- β [27] и протеинкиназу C [26]. Продуцируемый подоцитами VEGF может увеличивать проницаемость клубочковых капилляров и альбуминурию, а также вызывать воспалительные изменения в клубочках, способствуя привлечению в них мононуклеаров [71]. Кроме того, гиперпродукция VEGF может повышать синтез коллагена IV типа в самих подоцитах [11].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о важной роли дисфункции подоцитов в развитии ДН. Изменения функции этих клеток могут нарушать проницаемость почечного фильтра на всех уровнях: эндотелий—ГБМ—подоцит.

II. Дисфункция мезангиальных клеток в патогенезе ДН

Мезангиоциты — клетки клубочков, рассеянные среди капиллярных петель. Они играют важную роль в ремоделировании мезангиального матрикса, так как, с одной стороны, обеспечивают синтез его компонентов (коллагена, гликозаминогликанов, фибронектина и др.), а с другой — вырабатывают расщепляющие матрикс ферменты. Продуцируя матрикс, мезангиоциты обеспечивают структурную поддержку капилляров клубочка. Вследствие наличия миофиламентов данные клетки обладают сократительной способностью и участвуют в регуляции клубочковой фильтрации. Часть мезангиоцитов относится к системе мононуклеарных фагоцитов; они обеспечивают фагоцитоз макромолекул и "очистку" клубочков от инородных веществ.

При СД обнаружены значительные изменения жизненного цикла и синтетической функции мезангиоцитов. На ранних стадиях нефропатии наблюдается умеренная гиперпролиферация мезангиальных клеток [1, 49], что сближает ДН с мезангиопродлиферативным гломерулонефритом. Стимулирует пролиферативную активность гипергликемия, эффект которой реализуется через протеинкиназу С, митогенактивируемые протеинкиназы [66], ядерный транскрипционный фактор NF-κB и циклооксигеназу типа 2 [61]. Стимуляторами пролиферации выступают также VEGF [50] и инсулиноподобный фактор роста 1 [25], в избытке экспрессируемые в клубочках. Важную роль в новообразовании мезангиоцитов играет грелин. Он является антагонистом костного морфогенетического протеина 2, блокирующего пролиферацию мезангиоцитов. При СД наблюдается повышение экспрессии грелина, что вызвано избытком глюкозы, ТФР-β и клубочковой гипертензией [35]. По последним данным, избыток глюкозы стимулирует также апоптоз мезангиальных клеток [42].

Ранним проявлением ДН является гипертрофия мезангиоцитов. Увеличение их объема можно наблюдать при культивировании в среде с высокой концентрацией глюкозы [12], а также у больных СД [37, 64]. Важную роль в развитии гипертрофии играют вазоактивные пептиды, прежде всего ангиотензин II и эндотелин-1 [22]. Разрастание мезангиальных клеток обычно развивается в первые 5—15 лет после дебюта СД 1-го типа и сопровождается диффузным межкапиллярным склерозом [64].

Считают, что именно дисфункция мезангиоцитов играет ключевую роль в склерозировании клубочков. В условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки активируют синтез компонентов матрикса, в том числе коллагена IV [7, 13], I [77], VI [70] типов, а также фибронектина [7, 37] и ламинина [37]. Одновременно со стимуляцией продукции матрикса мезангиоциты снижают его расщепление. Последнее может быть связано с уменьшением синтеза матричных металлопротеиназ [63] или с избытком их тканевых ингибиторов [39]. Эти изменения создают условия для развития гломерулосклероза уже на доклинических стадиях нефропатии.

Пусковым фактором в развитии дисфункции мезангиальных клеток при СД большинство исследователей считают гипергликемию. Глюкозе не составляет труда проникнуть в мезангиальные клетки даже в отсутствие инсулина при помощи транспортера GLUT-1. В мезангиоцитах избыток глюкозы метаболизируется по полиоловому пути и повышает синтез диацилглицерола, что в свою очередь активирует протеинкиназу С [24]. Последняя является ключевым ферментом в реализации эффекта глюкозы на синтез матрикса [13]. Повышению активности протеинкиназы С способствует окислительный стресс. Высокий уровень глюкозы в мезангиоцитах активирует процессы перекисного окисления липидов, вызывает дисбаланс ферментов антиокислительной защиты [7, 43], повышает экспрессию индуцибельной NO-синтазы и цитокининдуцированную продукцию оксида азота [48]. Эти изменения сопровождаются усилением синтеза матрикса.

Влияние гипергликемии усугубляется гликированием белков. В клетках мезангия продукты гликации повышают образование свободных радикалов [76], активируют протеинкиназу С [60], синтез VEGF [75], ТФР-β и матричных белков. Кроме того, продукты гликации снижают расщепление матрикса мезангиоцитами [3].

Другими медиаторами эффекта гипергликемии являются цитокины. В мезангиальных клетках глюкоза стимулирует синтез ТФР-β, который является мощным стимулятором продукции матрикса. ТФР-β повышает захват глюкозы мезангиоцитами, что усугубляет связанные с глюкозой метаболические нарушения [24]. В дополнение ТФР-β усиливает синтез фактора роста соединительной ткани, который стимулирует продукцию коллагена и фибронектина [58] и снижает деградацию матричных белков [39]. К числу других цитокинов, стимулирующих синтез матрикса, относят ИФР-1 [25] и фактор роста тромбоцитов [44]. Интересно, что в условиях избытка глюкозы чувствительность мезангиальных клеток к цитокинам может повышаться. Это показано, в частности, в отношении ИФР-1 [25].

Приведенные данные подтверждают ведущую роль гипергликемии в патогенезе ДН. Вместе с тем известно, что у части больных нефропатия не развивается даже при плохой компенсации СД, что может объясняться разной генетической устойчивостью к эффекту глюкозы. Недавно показано, что мезангиоциты мышей, резистентных к развитию диабетического гломерулосклероза, вырабатывают меньше коллагена I типа и ТФР-β и быстрее нормализуют синтез этих веществ после воздействия глюкозы по сравнению с мезангиоцитами животных, предрасположенных к гломерулосклерозу [20]. Вероятно, наследственно закрепленный ответ мезангиальных клеток на гипергликемию может иметь большое значение для развития ДН.

Приведенные данные свидетельствуют о существенных изменениях структуры и функции мезангиальных клеток при СД. Эти изменения связаны с отклонениями в реализации генетической программы мезангиоцитов в условиях хронической ги-

пергликемии. Нарушения функции мезангиоцитов играют важную роль в патогенезе ДН.

III. Коррекция функции клубочковых клеток: новые аспекты в лечении ДН

Контроль гликемии. Роль гипергликемии в развитии дисфункций клубочковых клеток дает основание считать, что улучшение контроля СД может способствовать их коррекции. Влиянием на мезангиоциты и подоциты объясняются нефропротективные свойства нового класса сахароснижающих препаратов — тиазолидиндионов. Их применение у больных СД 2-го типа сопровождается уменьшением альбуминурии [47]. Оказалось, что тиазолидиндионы уменьшают вызванную глюкозой пролиферацию мезангиальных клеток [50] и предупреждают увеличение объема мезангия [38]. Возможно, тиазолидиндионы способны восстанавливать связи между ГБМ и подоцитами. Это подтверждается снижением экскреции подоцитов у больных СД 2-го типа на фоне терапии пиоглитазоном [46].

Блокада ренин-ангиотензиновой системы. Механизм нефропротективного действия ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II включает влияние на подоциты. Показано, что изменение числа и размеров подоцитов у крыс со стрептозотоциновым СД можно предотвратить с помощью ингибитора АПФ трандолаприла [24]. Лечение больных СД 2-го типа трандолаприлом снижает экскрецию подоцитов с мочой [45]. Вероятно, сохранение числа подоцитов связано с уменьшением их отрыва от ГБМ. Ингибиторы АПФ (рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан) предупреждают расширение малых отростков подоцитов при экспериментальном СД [41]. Другим эффектом нейтрализации ангиотензина II является предупреждение дефицита нефрина. В экспериментах показано, что валсартан [15] и ирбесартан [6] предотвращают уменьшение экспрессии нефрина, в то время как антагонисты кальция (амлодипин и верапамил) не обладают подобным эффектом [15]. Сведения о влиянии ингибиторов АПФ неоднозначны. По одним данным, периндоприл также препятствует потере нефрина [16], по другим не оказывает на нее существенного влияния [29].

Перспективные подходы. Изучение молекулярных механизмов дисфункции клубочковых клеток при СД позволило наметить новые подходы к лечению диабетического поражения почек. Обнаружено, что некоторые препараты могут тормозить синтез матрикса мезангиальными клетками. Подобным эффектом обладает блокатор реакций гликирования аминокислот, который уменьшает синтез компонентов матрикса, объем мезангия и альбуминурию [75]. Аналогично действуют ингибиторы протеинкиназы С [68] и антитела к ТФР- β [10]. Синтез коллагена и фибронектина *in vitro* уменьшают антиоксиданты [7]. Другие препараты блокируют избыточную пролиферацию мезангиальных клеток. В их числе ингибиторы АПФ, статины, гепарины, антагонисты лейкотриена и фактора роста тромбоцитов [33]. Некоторые средства повышают синтез нефрина подоцитами. В экспе-

риментах благоприятное влияние на продукцию нефрина оказывал аминокислотинидин [29], ингибитор вазопептидазы омапатрилат [16]. Клиническая значимость описанных эффектов нуждается в изучении.

Определенные надежды в лечении ДН связаны с применением генно-инженерных подходов. В качестве потенциальных объектов для генной терапии называют гены ТФР- β , фактора роста соединительной ткани, альдозоредуктазы, гремлина и ряд других [69].

Дальнейшее изучение дисфункции клубочковых клеток и разработка на этой основе новых методов лечения ДН — задача будущих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Aaltonen P., Luimula P., Astrom E. et al. // *Lab. Invest.* — 2001. — Vol. 81, N 9. — P. 1185–1190.
3. Baricos W. H., Reed J. C., Cortez S. L. // *Exp. Biol. Med.* — 2003. — Vol. 228, N 9. — P. 1018–1022.
4. Benigni A., Tomasoni S., Gagliardini E. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12, N 5. — P. 941–948.
5. Benigni A., Gagliardini E., Tomasoni S. et al. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2193–2200.
6. Bonnet F., Cooper M. E., Kawachi H. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 874–877.
7. Catherwood M. A., Powell L. A., Anderson P. et al. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 2. — P. 599–608.
8. Cha D. R., Kang Y. S., Han S. Y. et al. // *J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 183, N 1. — P. 183–194.
9. Chen H. C., Chen C. A., Guh J. Y. et al. // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 67, N 19. — P. 2345–2353.
10. Chen S., Jim B., Ziyadeh F. N. // *Semin. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 532–543.
11. Chen S., Kasama Y., Lee J. S. et al. // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, N 11. — P. 2939–2949.
12. Choi K. H., Kang S. W., Lee H. Y., Han D. S. // *Yonsei Med. J.* — 1996. — Vol. 37, N 5. — P. 302–311.
13. Cohen M. P., Ziyadeh F. N., Lautenslager G. T. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 5, Pt. 2. — P. F684–F690.
14. Dalla Vestra M., Masiero A., Roiter A. M. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 1031–1035.
15. Davis B. J., Cao Z., de Gasparo M. et al. // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 209–216.
16. Davis B. J., Johnston C. I., Burrell L. M. et al. // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, N 7. — P. 961–971.
17. Doublier S., Salvadio G., Lupia E. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 1023–1030.
18. Feldt-Rasmussen B. // *Diabet. Metab.* — 2000. — Vol. 26. — Suppl. 4. — P. 64–66.
19. Forbes J. M., Bonnet F., Russo L. M. et al. // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 20, N 5. — P. 985–992.
20. Fornoni A., Striker L. J., Zheng F., Striker G. E. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, N 2. — P. 499–505.
21. Goligorsky M. S., Chen J., Brodsky S. // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 2, Pt 2. — P. 744–748.
22. Goruppi S., Bonventre J. V., Kyriakis J. M. // *EMBO J.* — 2002. — Vol. 21, N 20. — P. 5427–5436.
23. Gross M. L., El-Shakmak A., Szabo A. et al. // *Diabetologia.* — 2003. — Vol. 46, N 6. — P. 856–868.
24. Haneda M., Koya D., Isono M., Kikkawa R. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 1374–1382.
25. Horney M. J., Shirley D. W., Kurtz D. T., Rosenzweig S. A. // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6, Pt 2. — P. F1045–F1053.
26. Hoshi S., Nomoto K., Kuromitsu J. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 290, N 1. — P. 177–184.
27. Iglesias-de la Cruz M. C., Ziyadeh F. N., Isono M. et al. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 901–913.
28. Jalanko H., Patrakka J., Tryggvason K., Holmberg C. // *Ann. Med.* — 2001. — Vol. 33, N 8. — P. 526–533.
29. Kelly D. J., Aaltonen P., Cox A. J. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N 7. — P. 1327–1332.

30. Kim Y. H., Goyal M., Kurnit D. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 957–968.
31. Kim Y. H., Kim K. B., Kim D. L. et al. // *Diabet. Med.* — 2004. — Vol. 21, N 6. — P. 545–551.
32. Kriz W. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, N 9. — P. 1738–1742.
33. Kurogi Y. // *Med. Res. Rev.* — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 15–31.
34. Langham R. G., Kelly D. J., Cox A. J. et al. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, N 11. — P. 1572–1576.
35. Lappin D. W., McMahon R., Murphy M., Brady H. R. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17. — Suppl. 9. — P. 65–67.
36. Lee E. Y., Shim M. S., Kim M. J. et al. // *Exp. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 36, N 1. — P. 65–70.
37. Liu Z., Chen Z., Li Y. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2001. — Vol. 81, N 22. — P. 1369–1373.
38. McCarthy K. J., Routh R. E., Shaw W. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 6. — P. 2341–2350.
39. McLennan S. V., Wang X. Y., Moreno V. et al. // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145, N 12. — P. 5646–5655.
40. Meyer T. W., Bennett P. H., Nelson R. G. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1341–1344.
41. Mifsud S. A., Allen T. J., Bertram J. F. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 878–882.
42. Mishra R., Emancipator S. N., Kern T., Simonson M. S. // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67, N 1. — P. 82–93.
43. Morrison J., Knoll K., Hessner M. J., Liang M. // *Physiol. Genomics.* — 2004. — Vol. 17, N 3. — P. 271–282.
44. Nakagawa H., Sasahara M., Haneda M. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 87–98.
45. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1379–1383.
46. Nakamura T., Ushiyama C., Osada S. et al. // *Metabolism.* — 2001. — Vol. 50, N 10. — P. 1193–1196.
47. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308–313.
48. Noh H., Ha H., Yu M. R. et al. // *Nephron.* — 2002. — Vol. 90, N 1. — P. 78–85.
49. Okada M., Takemura T., Yanagida H., Yoshioka K. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 113–124.
50. Onozaki A., Midorikawa S., Sanada H. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 317, N 1. — P. 24–29.
51. Pagtalunan M. E., Miller P. L., Jumping-Eagle S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
52. Patari A., Forsblom C., Havana M. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 12. — P. 2969–2974.
53. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
54. Pavenstadt H., Kriz W., Kretzler M. // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83, N 1. — P. 253–307.
55. Petermann A. T., Pippin J., Krofft R. et al. // *Nephron.* — 2004. — Vol. 98, N 4. — P. 114–123.
56. Petersson-Fernholm K., Forsblom C., Perola M. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, N 4. — P. 1205–1210.
57. Regoli M., Bendayan M. // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40, N 1. — P. 15–22.
58. Riser B. L., Denichilo M., Cortes P. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 25–38.
59. Schrijvers B. F., Flyvbjerg A., De Zeeuw D. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2003–2017.
60. Scivittaro V., Ganz M. B., Weiss M. F. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 4. — P. F676–F683.
61. Sheu M. L., Ho F. M., Chao K. F. et al. // *Mol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 66, N 1. — P. 187–196.
62. Singh A. K., Gudehithlu K. P., Pegoraro A. A. et al. // *Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 84, N 5. — P. 597–606.
63. Singh R., Song R. H., Alavi N. et al. // *Exp. Nephrol.* — 2001. — Vol. 9, N 4. — P. 249–257.
64. Sowers J. R., Lester M. A. // *Diabetes Care.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 3. — P. C14–C20.
65. Steffes M. W., Schmidt D., McCrery R. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59, N 6. — P. 2104–2113.
66. Suzuki Y., Yoshizumi M., Kagami S. et al. // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 5. — P. 1749–1760.
67. Toyoda M., Suzuki D., Umezono T. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 2. — P. 380–385.
68. Tuttle K. R., Anderson P. W. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 42, N 3. — P. 456–465.
69. Wada J., Makino H., Kanwar Y. S. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — Suppl. — P. 73–78.
70. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // *Diabetes.* — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
71. Wendt T., Tanji N., Guo J. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14, N 5. — P. 1383–1395.
72. White K. E., Bilous R. W., Marshall S. M. et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, N 10. — P. 3083–3089.
73. White K. E., Bilous R. W., Diabioscopy Study Group // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 1437–1440.
74. Yamagishi S., Inagaki Y., Okamoto T. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, N 23. — P. 20309–20315.
75. Yamauchi A., Takei I., Makita Z. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 34, N 3. — P. 127–133.
76. Yoo C. W., Song C. Y., Kim B. C. et al. // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2004. — Vol. 14, N 4–6. — P. 361–368.
77. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
78. Zhou G., Li C., Cai L. // *Am. J. Pathol.* — 2004. — Vol. 165, N 6. — P. 2033–2043.

Поступила 24.04.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.5-02-092-08

Н. В. Галкина, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина

ДИФFUЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ, ЛЕЧЕНИЕ)

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

Эпидемиология

Диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ) — общее диффузное увеличение щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения ее функции. Наиболее частой причиной ДЭЗ является недостаточное содержание йода в окружающей среде и как следствие сниженное его потребление населением с продуктами питания. В зависимости от распространенности ДЭЗ в популяции различают спорадический и эндемический зоб. Местность считается эндемической по зо-

бу, а сам зоб — эндемическим, если в обследуемом регионе распространенность его среди детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%. Клиническим критерием увеличения ЩЖ является размер ее доли, превышающий длину дистальной фаланги пальца обследуемого. ДЭЗ — патология молодых людей: более чем в 50% случаев он развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев — до 30 лет [53]. У женщин зоб отмечается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, при этом, как правило, в те периоды, когда повышенная потребность

в йоде (детский возраст, пубертатный период, беременность, кормление грудью) не восполняется в должной степени.

В соответствии с критериями, принятыми ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями, регион может считаться свободным от йодного дефицита, если медиана йодурии в репрезентативной выборке находится в пределах 100—200 мкг/л, а распространенность зоба не превышает 5% [53]. В 1999 г. вышеуказанные международные организации доложили о том, что в 18 странах Западной и Центральной Европы (включая такие развитые страны, как Германия, Франция, Ирландия, Дания и др.), а также 17 странах Восточной Европы имеет место йодный дефицит. Так, например, в Германии, по данным R. Nampel и соавт., в 1995 г. общая распространенность зоба составляла у женщин 49%, у мужчин 51% [21].

На протяжении последующих лет благодаря действию программ по ликвидации йодного дефицита в 35 странах состояние дел с йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ) существенно улучшилось. Так, в 1995 г. в Хорватии при проведении общенационального исследования, включающего 2856 детей школьного возраста, зоб был выявлен у 11—35% обследованных и показатели йодурии не превышали 100 мкг/л у 66—91% детей, а в 2002 г. в этой же стране при обследовании 540 детей школьного возраста объем ЩЖ оказался в норме у всех обследованных, а медиана йодурии составила 131—147 мкг/л [8].

В 2001 г. в общенациональном исследовании в Чехии участвовало около 5000 жителей (дети 6—13 лет, подростки 14—18 лет и взрослые 18—65 лет). При оценке объема ЩЖ и йодурии получены следующие результаты: средний объем ЩЖ у взрослых $15,2 \pm 7,4$ (SD) мл, у детей $4,5 \pm 2,2$ (SD) мл; средняя йодурия у взрослых 114 ± 57 (SD) мкг/л, у детей 136 ± 67 (SD) мкг/л [55].

В целом, на основании данных литературы, опубликованных к 2002 г. и суммированных в обзоре F. Delange [3], можно констатировать, что нормальный уровень потребления йода достигнут во многих странах Западной и Центральной Европы: Австрии, Болгарии, Хорватии, Чехии, Финляндии, Германии, Исландии, Македонии, Нидерландах, Словакии, Швеции, Швейцарии, Великобритании. Еще в 3 странах — Греции, Польше и Сербии — проблема йодного дефицита близка к разрешению. Йодный дефицит по-прежнему сохраняется в 13 странах: Бельгии, Боснии, Дании, Франции, Венгрии, Ирландии, Италии, Люксембурге, Португалии, Румынии, Словении, Испании и Турции.

В Российской Федерации практически не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитного зоба. По данным эпидемиологических исследований, в 1991—2000 гг. распространенность различных форм зоба в европейской части РФ составляла от 10 до 35% [2].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 1994—1999 гг. в Москве, установили значительную распространенность эндемического зоба у детей и подростков (7,3—20,5%). У московских

школьников медиана йодурии составила 72 мкг/л (от 44 до 87 мкг/л в разных округах города) [1]. По результатам мониторинга 2001 г., медиана концентрации йода в моче у школьников Москвы увеличилась до 92 мкг/л, частота зоба снизилась с 15,5 до 7,4%.

Этиология и патогенез

В условиях хронического дефицита йода гипертрофия и гиперплазия ЩЖ носят компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами.

На ранних стадиях развития зоба (преимущественно у детей, подростков) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. ЩЖ представлена массой мелких фолликулов, практически не содержащих коллоида. Такой зоб называют паренхиматозным, он представляет собой результат успешной адаптации [13]. Другой морфологический вариант зоба — коллоидный зоб. Он состоит из крупных фолликулов, содержащих огромное количество коллоида. При формировании зоба такого типа целый ряд механизмов препятствует оптимальной работе ЩЖ. Возникает дисбаланс между синтезом и гидролизом тиреоглобулина, снижается степень его йодирования. Происходят утечка йода из ЩЖ и снижение синтеза йодтиронинов. Изменения подобного типа преобладают в ткани ЩЖ оперированных пациентов [14].

Несомненно, что все реакции адаптации стимулирует и контролирует тиреотропный гормон (ТТГ). Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при ДЭЗ не повышается [52]. Кроме того, в ряде исследований показано, что средний уровень ТТГ в йоддефицитных районах достоверно ниже, чем в районах, где потребление йода нормальное [19].

По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. Основная роль при этом отводится аутокринным ростовым факторам, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода в ЩЖ оказывают мощное стимулирующее действие на тиреоциты. В эксперименте показано, что при добавлении в культуру тиреоцитов йодида калия наблюдалось снижение ТТГ-индуцируемой, цАМФ-опосредованной экспрессии мРНК ИРФ-1 с полным ее прекращением при значительном увеличении дозы йодида калия [27].

Известно, что йод является не только субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулятором роста и функции ЩЖ. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания йода. Высокие дозы йода ингибируют поглощение йодида калия, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. Йод, поступая в тиреоцит, вступает во взаимодействие не только с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в ре-

зультате этого соединения (йодлактоны и йодальдегиды) являются основными физиологическими факторами продукции аутокринных ростовых факторов [18]. В ЩЖ человека идентифицировано много различных йодлактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, доксагексеновой и др.) с йодом в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода.

Говоря об этиологических факторах эндемического зоба, нельзя забывать о существовании природных зобогенов, хотя их значение, несомненно, менее значимо, чем дефицит йода. Многие природные зобогены подтвердили свое антитиреоидное действие в экспериментах на животных и *in vitro*. К ним относятся представители следующих химических групп: органические сульфиды (тиоционат, изотиоцианиды, дисульфиды), флавоноиды, полигидроксифенолы и фенолдериваты, пиридины, фталаты, а также неорганический йод (в избытке), литий. Е. Gaitan [17] подразделяет все зобогены по механизму действия на: 1) ингибирующие транспорт йода в ЩЖ (тиоционат и изотиоционат); 2) ингибирующие окисление и органическое связывание йодида (фенолсодержащие компоненты и дисульфиды); 3) действующие на уровне протеолиза тиреоглобулина и секреции гормонов в кровь (литий).

Однако, как утверждают многие специалисты, эффекты зобогенов в полной мере проявляются лишь на фоне йодного дефицита. Кроме того, чаще всего эти эффекты осуществляются благодаря снижению захвата йода и его интратиреоидной концентрации. Таким образом, патогенез увеличения ЩЖ, вызванного зобогенами, во многом близок к патогенезу йоддефицитного зоба.

По мнению Т. Vgix и соавт., происхождение ДЭЗ многофакторно и до конца не изучено [10]. Помимо йодного дефицита, факторами, приводящими к развитию зоба, являются курение, прием некоторых лекарственных средств, эмоциональный стресс, хронические инфекции. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. D. Joshi и соавт., проводя исследование в одном из сельских районов Мерута (Индия), выявили достоверные различия в распространенности зоба среди 2611 детей в зависимости не только от пола и возраста, но и от типа жилища, рода занятий родителей, принадлежности к религии и социальной принадлежности [28]. N. Knudsen и соавт. оценивали влияние уровня образования, физической активности в свободное от работы время, потребления алкоголя на увеличение объема ЩЖ и пришли к выводу, что эти факторы имеют значение в формировании зоба и реализуют свое действие опосредованно, влияя на уровень потребления йодированной соли и курение [31].

Роль генетических факторов в развитии эндемического зоба. Вопрос изучения генетической предрасположенности к зобу изучается довольно давно. Действительно, обращает на себя внимание тот факт, что в одном и том же регионе при одном и том же йодном обеспечении зоб развивается не у всего населения, а лишь у его части. Кроме того, использование йодированной соли или йодсодер-

жащих препаратов не всегда может предотвратить развитие зоба. Важность генетических факторов подтверждена многими семейными и близнецовыми исследованиями. Так, В. Malamos и соавт. оценивали вероятность появления зоба у потомков при наличии (или отсутствии) зоба у обоих родителей, а также наличия зоба только у матери [38]. Исследователи пришли к выводу, что коэффициент наследования зоба значительно выше у потомков, у которых оба родителя имеют зоб. Далее этими же авторами было проведено близнецовое исследование в районах Греции, эндемичных по зобу. Оказалось, что у монозиготных близнецов конкордантность по зобу была выше, чем у дизиготных (90% против 69%) [39]. Т. Vgix и соавт. подтверждают эти данные. В их исследовании, проведенном с участием 520 пациентов, конкордантность для монозиготных близнецов составила 71%, а для дизиготных — 18% [23]. Гипотезу о важной роли генетических факторов в патогенезе зоба подтверждают исследования Р. Neimann и соавт. В ходе обследования 449 пациентов с различными формами зоба в районе с достаточным потреблением йода (в Швеции) они обнаружили, что случаи семейного развития зоба составляют 41% и данный показатель значительно выше у лиц, у которых зоб сформировался в пубертате [24].

Из представленного выше следует, что развитие ДЭЗ обусловлено взаимодействием генетических, эндогенных факторов и факторов окружающей среды. Для эндемического зоба генетическая предрасположенность может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора — дефицита йода в окружающей среде. При отсутствии генетической предрасположенности легкий или даже умеренный йодный дефицит может и не привести к формированию зоба, поскольку этот дефицит будет компенсирован более эффективной работой систем, обеспечивающих синтез тиреоидных гормонов. При тяжелом йодном дефиците даже максимальная активизация компенсаторных процессов не всегда может предотвратить образование зоба у лиц и без генетической предрасположенности [7].

Роль генов-кандидатов в развитии ДЭЗ. Ген принято называть геном-кандидатом, если продукт его экспрессии (фермент, гормон, рецептор и т. д.) может прямо или косвенно участвовать в развитии патологии [7]. Поскольку в патогенезе ДЭЗ важную роль играют ферментативные системы, обеспечивающие поступление йода в ЩЖ и его внутриклеточные реакции, наибольший интерес представляет поиск генетических маркеров в генах, кодирующих основные компоненты этих систем: натрий-йодидного симпортера (НИС), тиреоидной пероксидазы (ТПО), тиреоглобулина, рецептора ТТГ (рТТГ).

Ген НИС. Для осуществления поступления йодида калия в ЩЖ существует высокоспецифичный именно для этого органа механизм. НИС — член семейства натриевых белков — переносчиков SLC5A5, расположен на базально-латеральной мембране тиреоцитов и осуществляет транспорт йодида внутрь клетки против градиента концентрации. Благодаря этому белку содержание йода в ти-

реоцитах в 20—100 раз превышает его содержание в плазме [12].

В 1997 г. А. Matsuda и S. Kosugi при генетическом обследовании пациента с ДЭЗ обнаружили точечную гомозиготную замену в 1060-м нуклеотиде (АСА → ССА). В результате этого в 354-м кодоне в 9-м трансмембранном домене происходит замена треонина на пролин (THR354PRO). При клонировании данного мутантного гена и его внедрении в экспериментальную линию тиреоцитов (НЕК 293) была показана функциональная несостоятельность синтезированного белка — отсутствие поступления йодида внутрь клетки. Обследуемый был ребенком родителей-родственников. При помощи иммуноблоттинга выяснилось, что количество мРНК НИС в ЩЖ у этого пациента было в 100 раз выше, чем в норме, что и позволяло поддерживать состояние эутиреоза [41].

Дальнейший поиск генетических дефектов, проведенный этими исследователями среди пациентов с нарушением транспорта йодида, выявил подобную замену еще у 6 человек. Отсутствие каких-либо других нуклеотидных замен среди обследованных лиц позволило авторам сделать вывод о высокой распространенности мутации THR354PRO как причине дефекта транспорта йодида среди японцев. Несмотря на то что все пациенты имели идентичную замену в гене НИС, фенотипические проявления при этом имели широкую клиническую вариабельность: от эутиреоидного зоба до врожденного гипотиреоза [32].

Ген ТПО. ТПО необходима для осуществления следующих реакций: окисление йодида в более реакционноспособную форму, йодирование тирозильных остатков и конденсация йодтирозинов в составе тиреоглобулина.

Ген ТПО расположен на коротком плече хромосомы 2 (2p24-2p25) и содержит в себе 17 экзонов и 16 интронов. Сам фермент расположен в апикальной мембране тиреоцитов, а его каталитический центр обращен в просвет фолликула.

При отсутствии или нарушении активности ТПО возможно возникновение определенной группы симптомов. Общим для них является короткий период полувыведения радиоактивного йода из ЩЖ после назначения тиоционата или перхлората, что указывает на нарушение внутритиреоидной органификации йода. В зависимости от выраженности нарушения выделяют полный или частичный дефект органификации йодида. В литературе описано несколько клинических случаев, когда изменение активности ТПО явилось причиной развития ДЭЗ. Один из них был представлен G. Hagen и соавт. в 1971 г. Девочка с эутиреоидным зобом, нормальным интеллектуальным развитием и слухом имела частичный дефект органификации йодида. После теста с перхлоратом она теряла 50% внутритиреоидного йода. При назначении пациентке больших доз гематина, входящего в состав простетической группы пероксидазы, наблюдалось восстановление функции фермента [20].

Ген тиреоглобулина. Ген тиреоглобулина (один из самых крупных генов млечопитающих) картирован на 8q24-q24.3 и состоит из 37 экзонов. У больных со структурными дефектами тиреоглобулина

имеется зоб на фоне явного или субклинического гипотиреоза и повышенного поглощения радиоактивного йода ЩЖ. В большинстве случаев удается получить сведения о близкородственных браках в семьях таких больных. Эти нарушения выявляются с частотой 1 на 40 000 новорожденных [6].

J. Cogal и соавт. провели генетическое обследование 56 человек, в семьях которых встречался ДЭЗ. У 25 человек с зобом выявлена замена G на T в 2610-м кодоне 10-го экзона гена тиреоглобулина, приводящая к замене гистидина на глутамин в 870-й аминокислотной последовательности [11].

R. Gonzalez-Sarmiento и соавт. (2001) обследовали 36 человек с ДЭЗ и у одного из них обнаружили гетерозиготную делецию значительного размера. Выпадение нуклеотидов наблюдалось на протяжении почти всего промотора и 11 первых экзонов гена тиреоглобулина и приводило к снижению уровня соответствующей мРНК. Эутиреоз поддерживался за счет повышения уровня ТТГ и компенсаторного образования зоба [47].

Ген ТТГ. ТТГ — основной стимулятор роста и функции тиреоцитов. Биологические эффекты ТТГ осуществляет посредством взаимодействия со своим рецептором, расположенным в базальной мембране фолликулярных клеток [36].

Известно, что соматические активирующие мутации рТТГ — основная причина развития многоузлового токсического зоба [46]. В результате таких мутаций происходит неконтролируемая активация рецептора (без взаимодействия с лигандом), приводящая к усиленной пролиферации и гиперфункции тиреоцитов. Соматические, т. е. приобретенные, мутации в отличие от наследуемых можно обнаружить лишь в тиреоцитах "горячих" узлов. Как полагают, они возникают из-за хронической гиперстимуляции ЩЖ в условиях йодного дефицита на фоне пролиферативной полипотентности тиреоцитов и запаздывания репаративных процессов в генетическом аппарате клеток. Несмотря на то что существует много работ, выявивших соматические активирующие мутации рТТГ в автономных узлах токсического зоба, аналогичные мутации были найдены и в областях с повышенным захватом радиоактивного йода еще на стадии ДЭЗ. Так, при проведении скинтиграфии пациентам с ДЭЗ, проживающим в йоддефицитных областях, H. Studer и соавт. обнаружили, что в ЩЖ этих людей в 40% случаев выявляются участки с повышенным накоплением йодида [52]. Спустя 20 лет сохраненные образцы этих тканей были изучены K. Krohn и R. Paschke на наличие мутаций гена рТТГ в автономных "горячих" областях [34]. Исследователям удалось обнаружить следующие соматические генетические дефекты рТТГ: A623I, L629P, F631L и T632I. Авторы подчеркивают, что в условиях йодного дефицита соматические мутации рТТГ формируются еще на стадии ДЭЗ, приводят к образованию сначала небольших автономных областей, из которых в дальнейшем формируются токсические узлы.

В настоящее время основным подходом в изучении генетической предрасположенности к определенной патологии является методика использования полиморфных маркеров, сцепленных с раз-

личными генами-кандидатами. Под полиморфным маркером понимают вариабельный участок ДНК, локализованный на определенной хромосоме. Под ассоциацией генетического маркера с заболеванием понимают достоверно различающуюся частоту встречаемости (распространенность) определенного аллеля или парного набора аллелей — генотипа этого маркера у больных и у здоровых лиц одной и той же популяции [4].

Что касается изучения роли полиморфных маркеров генов-кандидатов в развитии ДЭЗ, то на сегодняшний день количество проводимых исследований невелико. Нам удалось обнаружить работу, в которой изучалась ассоциация полиморфных маркеров генов рТТГ, НИС, ТПО, тиреоглобулина, MNG-1 с развитием ДЭЗ, выявленного у нескольких членов одной семьи в разных поколениях. При секвенировании изучаемых генов авторы не обнаружили каких-либо генетических дефектов. Полиморфные маркеры таких генов, как НИС, ТПО, тиреоглобулин, не были ассоциированы с наличием зоба в этой семье. Однако была обнаружена ассоциация между маркерами АТ и СТ гена рТТГ, а также D14S1030 и D14S1054 гена MNG-1 с ДЭЗ [43].

Резюмируя сказанное выше, хочется отметить, что оценку наличия или отсутствия ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов рТТГ, НИС, ТПО, тиреоглобулина, MNG-1 с ДЭЗ проводили на уровне лишь одной семьи. На популяционном же уровне подобные исследования не проводились, что делает поиск в данном направлении весьма интересным и актуальным.

Терапия зоба

Эутиреоидный зоб небольших размеров, как правило, протекает бессимптомно, что редко заставляет пациентов обратиться к врачу. Чаще всего он является случайной находкой. В связи с этим у клиницистов иногда возникает вопрос: стоит ли вообще заниматься лечением столь "безобидных" изменений? Попробуем разобраться в этой проблеме.

Во-первых, при отсутствии лечения зоб имеет тенденцию к дальнейшему росту. Он увеличивается примерно на 4,5% за год [9] и через несколько лет может вызвать не только косметические проблемы, но и симптомы локального сдавливания (ситуация характерна для регионов с выраженным йодным дефицитом).

Во-вторых, если не вмешиваться в ход естественного течения йоддефицитного зоба, то обычно возникает цепь последовательных событий (гиперпластических процессов и соматических мутаций в тиреоцитах), итогом которых является формирование функциональной автономии ЩЖ. Возникающий же при ее декомпенсации тиреотоксикоз небезопасен для пациента и требует больших усилий со стороны врача.

В-третьих, немаловажным является и экономический аспект: лечение ранней стадии йоддефицитного зоба и мероприятия по его предотвращению обходятся здравоохранению во много раз дешевле, чем лечение далеко зашедшего процесса

[13, 37]. Таким образом, очевидно, что лечение ДЭЗ на ранней стадии йоддефицитной патологии ЩЖ представляется весьма оправданным.

Лечение йоддефицитного зоба

За всю историю подходы к лечению зоба претерпели много перемен. В 1917 г. D. Magine провел исследование, продемонстрировавшее эффективность йодной профилактики среди школьников в США, в результате которой распространенность зоба уменьшилась с 20 до 5% [40]. Блестящий результат этих исследований был использован в Швейцарии, где в 1922 г. благодаря внедрению Программы всеобщего йодирования соли был впервые полностью ликвидирован йодный дефицит.

В Западной Европе вплоть до 60-х годов для лечения зоба использовали препараты экстрактов ЩЖ, эффективность которых определялась содержанием не только тиреоидных гормонов, но и большого количества йодидов. По мере технологического прогресса и укрепления представлений о том, что йодный дефицит побежден [5], предпочтение все больше отдавалось синтетическому левотироксину (L-T₄).

На сегодняшний день существует 3 варианта консервативной терапии ДЭЗ: монотерапия L-T₄, монотерапия препаратами йода, комбинированная терапия препаратами йода и L-T₄.

Монотерапия L-T₄ была научно обоснована в лечении ДЭЗ после описания регуляции ЩЖ гипоталамо-гипофизарной системой. Предполагалось, что в условиях дефицита йода снижаются синтез и секреция тироксина и трийодтиронина, для которых йод является основным структурным компонентом, что по принципу отрицательной обратной связи ведет к усилению секреции ТТГ. Поэтому основной целью терапии L-T₄ было подавление ТТГ, способствующего увеличению объема ЩЖ (супрессивная терапия). Однако неоднократно было показано, что уменьшение объема железы не зависит от степени супрессии ТТГ. Как было сказано выше, L-T₄ широко применяли для лечения ДЭЗ в 70—80-е годы, при этом на начальном этапе достигали отличных результатов. Во многих клинических исследованиях было показано, что спустя уже 3—4 мес от начала терапии происходило значительное (не менее 20%) уменьшение объема ЩЖ [15].

Чаще же всего в клинической практике назначали 50 мкг L-T₄ для взрослых [22, 25, 26] и 100 мкг для подростков [16]. Однако в многочисленных работах продемонстрирован феномен отмены — увеличение размеров ЩЖ почти до исходных через короткое время после прекращения лечения. Этот феномен объясняется прежде всего тем, что при подавлении ТТГ снижается активность НИС [44], а следовательно, уменьшается активный захват йода ЩЖ. На фоне резкого падения интратиреоидного содержания йода при отмене лекарственного препарата происходит рост железы. Также к нежелательным побочным эффектам терапии гормонами ЩЖ относят возможное возникновение лекарственного тиреотоксикоза, тахикардии, остеопоро-

за, что ограничивает использование этой группы препаратов при длительном лечении ДЭЗ.

Монотерапия препаратами йода является этиотропной терапией. В работах последних 10—15 лет показано, что повышение продукции ТТГ или повышение чувствительности к нему тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. При недостаточном поступлении йода в железу снижается количество йодированных липидов (основных ингибиторов факторов роста), что оказывает мощное стимулирующее действие на рост тиреоцитов.

Этап возрождения терапии ДЭЗ йодом наступил в 80-х годах прошлого столетия. Многие исследования были ограничены тем, что в то время не проводилось ультразвуковое определение размеров ЩЖ. Так, G. Hintze и D. Emgich в 1983 г. в работе, посвященной лечению йоддефицитного зоба, в качестве основного показателя размера ЩЖ использовали величину окружности шеи [25]. Авторами было показано, что назначение 400 мкг йода снижает объем ЩЖ так же эффективно, как и 150 мкг L-T₄ (оценка через 12 мес от начала лечения), при этом в отличие от L-T₄, результат терапии йодом сохраняется еще длительное время после его отмены.

По мере все более широкого внедрения в практическую медицину ультразвукового метода обследования начинают проводить рандомизированные контролируемые исследования влияния на течение йоддефицитного зоба различных режимов терапии. При этом доза йода варьирует от 100 мкг и выше, включая фармакологическую в случае использования йодированного масла [51]. Назначение 100—150 мкг йода хорошо зарекомендовало себя для лечения зоба у детей. В. Leisner и соавт. иллюстрируют успешность такой терапии [35]: в течение 4—8 мес ими проведено лечение 55 детей препаратами йодида калия в дозе 130 мкг (100 мкг йода) и установлено снижение массы ЩЖ с 26,4 до 16,6 г. При этом уже в течение 6 мес отмечалось нарастание интратиреоидного содержания йода почти в 2 раза.

У взрослых йод в дозе 100—150 мкг в сутки оказался не так эффективен, как у детей [54]. Группа исследователей из Германии [35] показала сокращение стандартизированных размеров окружности шеи при приеме 1000 мкг йода. Исследователи из Мюнхена наблюдали эффективность приема 600 мкг йода у взрослых молодого возраста и сопоставляли ее с таковой при терапии 100 мкг йода у детей. Уменьшение объема ЩЖ в обоих исследованиях было сходным — 31 и 34% соответственно [35, 49]. В литературе 80-х годов можно найти работы, в которых для лечения зоба рекомендуются дозы 500 мкг [54], 400 мкг [25] и 300 мкг [26] йода в сутки. Все они демонстрируют сопоставимость эффективности монотерапии йодом с монотерапией L-T₄ и комбинированной терапией препаратами йода и L-T₄. Однако есть данные, согласно которым использование высоких доз йода иногда вызывает дисфункцию ЩЖ [42]. И хотя для признания этого нужны более весомые доказательства, в настоящее время общепринято, что лечебные дозы йода при ДЭЗ почти не отличаются от физиологической по-

требности в этом микроэлементе и составляют 150—200 мкг в сутки. Так, при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в Германии была подтверждена эффективность йода в дозе 200 мкг для лечения йоддефицитного зоба. Объем ЩЖ уменьшился в среднем на 38% за 6 мес, а эффект от лечения сохранялся еще как минимум такое же время [29]. В другом исследовании оценивали влияние на размеры железы 200 мкг йода и 100 мкг L-T₄. Была показана сопоставимая эффективность этих двух методов лечения, причем еще раз сделан акцент на том, что степень уменьшения объема ЩЖ не зависит от уровня ТТГ [45].

Комбинированная терапия препаратами йода и L-T₄, как было неоднократно показано, имеет ряд преимуществ. Во-первых, воздействие на несколько патогенетических механизмов образования зоба подавляет и гипертрофия, и гиперплазия тиреоцитов. Это позволяет добиться результатов, по эффективности сопоставимых с монотерапией L-T₄ (при гораздо меньшем его содержании), что в свою очередь уменьшает количество побочных эффектов, связанных с приемом тиреоидных препаратов. Во-вторых, снижается эффект отмены при кратковременном перерыве в лечении. В-третьих, менее выражено подавление уровня ТТГ, например, по сравнению с эффектом L-T₄ в дозе 150 мкг.

Существует целый ряд работ, подтверждающих эти преимущества. В одной из них сравнивали лечение ДЭЗ у 74 случайно отобранных больных [48]. Пациенты получали либо 150 мкг L-T₄, либо комбинацию 100 мкг L-T₄ и 100 мкг йода в течение 6 мес. На фоне комбинированной терапии уменьшение объема железы было несколько более выраженным (30% против 25%). Уменьшение размеров ЩЖ не зависело от степени супрессии ТТГ. Кроме того, в группе пациентов, получавших комбинированное лечение, в дальнейшем стало возможным поддерживать редуцированный объем железы при терапии 100 мкг йодида калия ежедневно. В группе больных, получавших только L-T₄, подобное лечение было менее эффективным. Во второе исследование были включены 82 пациента, которым рандомизированно с лечебной целью назначали либо 100 мкг L-T₄, либо 100 мкг L-T₄ и 100 мкг йодида калия также на протяжении 6 мес. Уменьшение объема ЩЖ на фоне приема L-T₄ составило 24% против 40% на фоне приема комбинации препаратов; различия имели статистическую значимость. Подобные результаты были получены P. Schumm и соавт. [50], которые в исследовании, включающем 3 группы пациентов, сравнивали комбинированное лечение (L-T₄ и йод) с лечением L-T₄ и йодом раздельно. Продемонстрировано, что у взрослых пациентов комбинация L-T₄ и йода является наиболее предпочтительной по сравнению с монотерапией йодом (по крайней мере, в тех же дозах) и сопоставима по эффективности с аналогичной дозой L-T₄.

В работах последних 10—15 лет исследователи сравнивают эффективность различных дозировок йода и L-T₄ при комбинированной терапии. Например, M. Kreissl и соавт. оценивали результаты

терапии зоба при назначении 100 мкг L-T₄ и 100 мкг йодида калия пациентам одной группы и 75 мкг L-T₄ и 150 мкг йодида калия пациентам другой группы. Выяснилось, что и 1-я и 2-я схемы лечения почти одинаково эффективно снижают объем ЩЖ. Кроме того, комбинация 75 мкг L-T₄ и 150 мкг йодида калия в меньшей степени подавляет ТТГ, а значит, меньше снижает активный захват йодида ЩЖ [33].

В результате многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного в Германии в 2001 г., показано, что при совместном назначении 100 мкг йода с L-T₄ в дозе 1,4 мкг/кг массы тела в сутки часто возникает субклинический гипертиреоз. В связи с этим исследователи отмечают, что назначение 150 мкг йода в сочетании с индивидуально подобранной дозой L-T₄ из расчета 1 мкг/кг массы тела более предпочтительно для лечения эндемического зоба [30].

На наш взгляд, алгоритм терапии ДЭЗ может быть представлен следующим образом.

1. Для лечения ДЭЗ у детей рекомендован йодид калия в дозе 100–150 мкг в сутки, у подростков — в дозе 150–200 мкг в сутки.

2. Лечение ДЭЗ у взрослых целесообразно проводить в молодом возрасте (до 35–40 лет), так как при этом чаще удается добиться желаемого результата [17], а также существует меньший риск наличия функциональной автономии ЩЖ, при которой прием йодидов может спровоцировать тиреотоксикоз.

3. Лицам с эутиреоидным зобом старше 40 лет показано динамическое наблюдение с ежегодным определением уровня ТТГ и проведением УЗИ ЩЖ.

4. При отсутствии выраженного эффекта от приема йодидов в течение 6 мес может быть рекомендован переход на комбинированную терапию. При этом предпочтение должно отдаваться либо индивидуально подобранной дозе L-T₄ из расчета около 1 мкг/кг массы тела в сочетании с 150 мкг йода в сутки, либо препаратам, содержащим фиксированную комбинацию этих препаратов в различных дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б., Свириденко Н. Ю., Филатов Н. Н. // Клини. тиреодол. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 43–45.
2. Герасимов Г. А. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1950–2002 гг.). — М., 2003. — С. 20–21.
3. Деланж Ф. // Thyroid Int. — 2002. — № 5. — С. 3–4.
4. Дубинин Н. П. Некоторые проблемы современной генетики. — М., 1994. — С. 20–22.
5. Йоддефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002. — С. 10–12.
6. Кандрор В. И. // Пробл. эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3–10.
7. Фадеев В. В., Абрамова Н. А. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 5–8.
8. Antonic K., Brkic I., Kaic-Rak A. Public Health Significance of Iodine Deficiency Disorders in Croatia. Results of the 1997–99 Eradication Program. — Zagreb, 2000. — P. 1–30.
9. Berghout A., Wiersinga W. M., Smits N. J., Touber J. L. // Am. J. Med. — 1990. — Vol. 89, N 5. — P. 602–608.
10. Brix T. H., Hegedus L. // Ann. Med. — 2000. — Vol. 32. — P. 153–156.
11. Corral J., Martin C., Perez R. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 462–464.
12. Dai G., Levy O., Carrasco N. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 458–460.
13. Delange F., Robertson A., McLoughney E., Gerasimov G. Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States. — Geneva, 1998. — P. 1–168.
14. Dumont J. E., Ermans A. M. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 1–10.
15. Edmonds C. // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 36, N 1. — P. 21–23.
16. Eienkel D., Bauch K. H., Benker G. // Acta Endocrinol. — 1992. — Vol. 127, N 4. — P. 301–306.
17. Gaitan E. // Endemic Goiter and Endemic Cretinism. Iodine Nutrition in Health and Disease. — New York, 1980. — P. 219–236.
18. Gartner R., Dugrillon A., Bechtner G. // Acta Med. Austriaca. — 1996. — Vol. 23. — P. 47–51.
19. Gutekunst R., Smolarek H., Hasenpuch U. // Acta Endocrinol. — 1986. — Vol. 112. — P. 494–501.
20. Hagen G. A., Niepomniszcze H., Halbach H. // N. Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 285. — P. 1394–1398.
21. Hampel R., Beyersdorf-Radeck B., Below H. et al. // The Thyroid and Brain: Merck European Thyroid Symposium. — Sevilla, 2002. — P. 12–14.
22. Hansen J. M., Kampmann J., Madsen S. N. // Clin. Endocrinol. — 1979. — Vol. 10, N 1. — P. 1–6.
23. Hansen P. S., Brix T. H., Bennendbaek F. N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2071–2072.
24. Heimann P. // Acta Med. Scand. — 1966. — Vol. 179, N 1. — P. 113–119.
25. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Horm. Metab. Res. — 1985. — Vol. 17, N 7. — P. 362–365.
26. Hintze G., Emrich D., Koebberling J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 19, N 6. — P. 527–534.
27. Hofbauer L. C., Rafferteder M., Janssen O. E., Gartner R. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 601–602.
28. Joshi D. C., Mishra V. N., Bhatnagar M. // Indian J. Publ. Hlth. — 1993. — Vol. 37. — P. 48–53.
29. Kahaly G. J., Dienes H. P., Beyer J., Hommel G. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139. — P. 290–299.
30. Klemenz B., Forster G., Wieler H. et al. // Dtsch. Med. Wschr. — 2001. — Bd 126, N 9. — S. 227–231.
31. Knudsen N., Bulow J., Laurberg P. // Eur. J. Epidemiol. — 2003. — Vol. 18. — P. 175–181.
32. Kosugi S., Sato Y., Matsuda A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 4123–4129.
33. Kreissl M., Tiemann M., Hanscheid H. // Dtsch. Med. Wschr. — 2001. — Bd 126. — S. 227–231.
34. Krohn K., Wohlgenuth S., Gerber H., Paschke R. // J. Pathol. — 2000. — Vol. 192. — P. 37–42.
35. Leisner B., Henrich B., Knorr D., Pickard C. R. // Schilddrüse — 1981 / Eds P. C. Scriba et al. — Stuttgart, 1982. — P. 292.
36. Loosfelt H., Pichon C., Jolivet A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 3765–3769.
37. Lundgren E., Borup Christensen S. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33, N 1. — P. 133–138.
38. Malamos B., Koutras D. A., Kostamis P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1966. — Vol. 26. — P. 688–695.
39. Malamos B., Koutras D. A., Kostamis P. // J. Med. Genet. — 1967. — Vol. 4, N 1. — P. 16–18.
40. Marine D. // J. A. M. A. — 1935. — Vol. 82. — P. 1546–1553.
41. Matsuda A., Kosugi S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 3966–3971.
42. Nauman J., Glinoeer D., Braverman L. E., Hostalek U. "The Thyroid and Iodine". — 1996. — P. 20–22.
43. Neumann S., Willgerodt H., Frank Ackermann F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3750–3756.
44. Ohmori M., Endo T., Harii N., Onaya T. // Mol. Endocrinol. — 1998. — Vol. 12. — P. 727–736.
45. Papanastasiou L., Alevizaki M., Piperigos G. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10. — P. 493–497.
46. Parma J., Duprez L., Van Sande J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 67. — P. 2695–2701.
47. Perez-Centeno C., Gonzalez-Sarmiento R., Mories M. T. et al. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6, N 5. — P. 423–427.

48. *Pfannenstiel P.* // Deut. Med. Wschr. — 1988. — Bd 113, N 9. — S. 326—331.
49. *Pickardt C. R., Igl W., Leisner B., Knorr D.* // Akt. Endokr. — 1983. — Bd 4. — S. 90.
50. *Schumm P. M., Usadel K. H., Strohm W. D.* // Inn. Med. — 1983. — Vol. 10. — P. 203.
51. *Simescu M., Varciu M., Nicolaescu E.* // Horm. Res. — 2002. — Vol. 58, N 2. — P. 78—82.
52. *Studer H., Greer M. A.* The Regulation of Thyroid Function in Iodine Deficiency. — Bern, 1968. — P. 1—118.
53. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/, 2001. — P. 1—107.
54. *Wilders-Truschig M. M., Warnkross H., Leb G.* // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 39, N 3. — P. 281—286.
55. *Zamrazil V.* // Abstracts of the 1-st EFES Regional Polish-Slovak-Czech-Hungarian Postgraduate course in clinical endocrinology. — Polanczyk, 2000. — P. 45.

Поступила 19.07.05

◆ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.43:92 Кандрор

ВИЛЛЕН ИОСИФОВИЧ КАНДРОР (к 75-летию со дня рождения)



Исполнилось 75 лет со дня рождения и 51 год научной деятельности видного российского патофизиолога-эндокринолога, доктора медицинских наук, профессора Виллена Иосифовича Кандрора.

В. И. Кандрор родился 18 мая 1931 г. в Москве. В 1949 г. поступил и в 1955 г. окончил с отличием I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова (ныне Московская медицинская академия). Данью студенческим годам явилось участие в создании гимна I ММИ, который и сегодня исполняют поступающие и оканчивающие этот старейший медицинский вуз страны.

По окончании института В. И. Кандрор посвятил себя научно-исследовательской работе, к которой проявил интерес еще в студенческие годы. С 1955 по 1961 г. он работал научным сотрудником в радиобиологической лаборатории Института им. Ф. Ф. Эрисмана, а затем в группе акад. А. Д. Сперанского АН СССР, где под руководством проф. М. Г. Дурмишьяна выполнил ряд фундаментальных исследований, связанных с воздействием малых доз инкорпорированных радиоизотопов на эндокринную систему. Результаты этих исследований стали основой кандидатской диссертации, которую он успешно защитил в 1960 г., и были опубликованы в виде монографии "Гипофиз и надпочечники при радиационных поражениях организма" (М.: Медицина, 1961). К этому времени относится публикация сделанного им перевода монографии Г. Селье "Очерки об адаптационном синдроме", которая надолго определила интересы многих представителей отечественной медицинской науки.

В 1961 г. В. И. Кандрор был зачислен на должность старшего научного сотрудника в лабораторию патологической физиологии Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии Минздрава СССР (ныне ГУ Эндокринологический научный центр РАМН), руководимую проф. Л. М. Гольбером, чьим ближайшим соратником он являлся более 20 лет. Под их руководством при участии большого коллектива лаборатории была развернута работа в области патогенеза нарушений сердечно-сосудистой системы при патологии щитовидной железы. Детальное исследование энергетического, пластического, водно-электролитного и медиаторного обмена миокарда позволило выявить механизмы истощения его функционального резерва и сформулировать ряд оригинальных концепций, получивших широкое признание. Соответствующие материалы составили основу докторской диссертации В. И. Кандрора, успешно защищенной в 1967 г., и монографии "Тиреотоксическое сердце" (М.: Медицина, 1972). В обобщенном виде эти данные нашли отражение в коллективной монографии "Тиреоидные гормоны", опубликованной в США и Великобритании (New York: Plenum Publ. Co., 1975). За заслуги в области изучения патофизиологических основ эндокринной патологии В. И. Кандрор награжден медалью Г. Селье, учрежденной Университетом Брно (Чехия).

В 1983 г. по рекомендации проф. Л. М. Гольбера руководство лабораторией переходит к В. И. Кандрору. Избранный по конкурсу на должность заведующего лабораторией В. И. Кандрор возглавил исследования в области аутоиммунной патологии щитовидной железы. Эти исследования проводились и проводятся в тесном контакте с клиницистами. В лаборатории были разработаны методы тестирования аутоантител к различным антигенам эндокринных тканей, во многом способствующие диагностике и прогнозу заболеваний ряда желез внутренней секреции. В настоящее время под руководством В. И. Кандрора изучается вопрос взаимодействия между тиреоцитами при различных видах аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Перу В. И. Кандрора принадлежат 5 монографий, многие главы в коллективных монографиях и руководствах по патофизиологии и эндокринологии и около 300 журнальных публикаций. В. И. Кандрор отдает много времени и сил воспитанию молодых специалистов, часто выступая с лекциями и докладами. Под его руководством выполнены 4 докторские и более 10 кандидатских диссертаций. В. И. Кандрор известен научной общественности не только как высококвалифицированный ученый, но и как пропагандист мировых научных достижений. Он является переводчиком многих современных монографий и руководств по эндокринологии и метаболизму, активно участвует в работе редколлегии журналов "Проблемы эндокринологии" и "Вестник Российской академии медицинских наук".

Свой юбилей профессор В. И. Кандрор встречает в расцвете творческих сил. Бывшие и настоящие сотрудники и многочисленные друзья В. И. Кандрора сердечно поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

Редколлегия журнала присоединяется к этим пожеланиям.