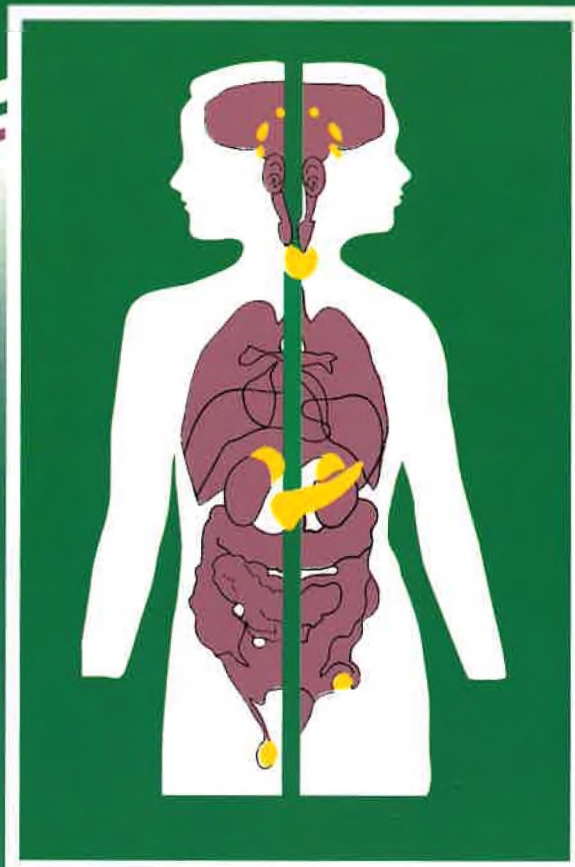




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6. 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 М. Б. Анциферов,
Ю. М. Кеда, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел./факс (495) 248-33-24

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

Редактор Л. Ф. Егорова
Переводчик Т. А. Четкина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор Т. И. Луковская

Сдано в набор 07.08.2006.
Подписано в печать 27.09.2006.
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. 9,91.
Заказ 1371.

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. 2006. Т. 52. № 6. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2006

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 52

ноябрь—декабрь

6 • 2006

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АКМАЕВ И. Г.
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БОНДАРЬ И. А.
ВЕРБОВАЯ Н. И.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ГРИНЕВА Е. Н.
ДЕДОВ И. И.
ДОГАДИН С. А.
ДРЕВАЛЬ А. В.
КАНДРОР В. И. (ответственный секретарь)
КАСАТКИНА Э. П.
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МКРТУМЯН А. М.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПЕТУНИНА Н. А.
ПОТЕМКИН В. В.
РЕБРОВА О. Ю.
СТАРКОВА Н. Т.
СУПЛОТОВА Л. А.
ТРОШИНА Е. А.
ФАДЕЕВ В. В.
ШЕСТАКОВА М. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
ВАНУШКО В. Э. (Москва)
ВОРОХОБИНА Н. В. (Санкт-Петербург)
ГАЛСТЯН Г. Р. (Москва)
ДУБИНИНА И. И. (Рязань)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
КРАВЕЦ Е. Б. (Томск)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
СТРОНГИН Л. Г. (Нижний Новгород)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТРУСОВ В. В. (Ижевск)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Древал А. В.* Нарушенный баланс глюкозы и семь подтипов сахарного диабета, выявляемые с помощью внутривенного теста толерантности к глюкозе. 3
- Кравец Е. Б., Рязанцева Н. В., Яковлева Н. М., Чудакова О. М.* Патология мембраны тромбоцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета 1-го типа 10
- Овсепян М. Р., Бояджян А. С., Оганесян Л. П.* Активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути при длительном течении сахарного диабета 2-го типа 14
- Асфандиярова Н. С., Шатров В. В., Гарипов Г. К.* Сенситизация лимфоцитов к антигенам вирусов семейства Paramyxoviridae при сахарном диабете 18
- Аверьянов А. П.* Вегетативный гомеостаз и особенности адаптации у детей с ожирением 21
- Поляруш Н. А., Дооряшина И. В., Мочалов А. А., Феликсова И. В.* Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчно-каменной болезнью 26
- Касаткина Э. П.* Актуальные проблемы тиреоидологии: профилактика йоддефицитных заболеваний 30
- Голыхина Т. А., Матулевич С. А., Шумливая Е. О.* Скрининг на врожденный гипотиреоз в Краснодарском крае 34
- Самсонова Л. Н., Ивахненко В. Н., Пыков М. И., Наumenко Л. Л., Ибрагимова Г. В., Рябых А. В., Евдокимова Ю. А., Касаткина Э. П.* Йодная профилактика и состояние здоровья детей первого года жизни, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода 36

В помощь практическому врачу

- Витебская А. В., Васюкова О. В.* Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков 39

Заметки из практики

- Дзеранова Л. К., Тюльпак А. Н., Пигарова Е. А., Рубцов П. М., Артемова А. М., Воронцов А. В., Яровая И. С., Рожинская Л. Я., Дедов И. И.* Новая мутация в гене CYP17: описание клинического случая 41

Обзоры

- Мельниченко Г. А., Марьина Т. Л., Александрова Г. Ф.* Современные аспекты этиологии и патогенеза первичной хронической надпочечниковой недостаточности 45
- Вознесенская Т. Г.* Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления 51

Юбилей

- Аметов А. С.* (к 65-летию со дня рождения) 54

- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 2006 г. 55

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Dreval A. V.* Impaired glucose balance and seven diabetes mellitus subtypes detected by intravenous glucose tolerance test 3
- Kravets Ye. B., Ryazantseva N. V., Yakovleva N. M., Chudakova O. M.* Platelet membrane pathology in vascular complications of type 1 diabetes mellitus 10
- Ovsepyan M. R., Boyadzhyan A. S., Oganesyanyan L. P.* Activation of the complement system by the classical and alternative pathways in prolonged type 2 diabetes mellitus 14
- Asfandiyarova N. S., Shatrov V. V., Garipov G. K.* Lymphocytic sensitization to antigens of viruses of the family Paramyxoviridae in diabetes mellitus 18
- Averyanov A. P.* Autonomic homeostasis and the specific features of adaptation in children with obesity 21
- Polyarush N. A., Dvoryashina I. V., Mochalov A. A., Feliksova I. V.* Postprandial lipemia and insulinemia in obese females with cholelithiasis 26
- Kasatkina E. P.* Topical problems of thyroidology: prevention of iodine-deficiency diseases 30
- Golikhina T. A., Matulevich S. A., Shumliwaya Ye. O.* Screening for congenital hypothyroidism in the Krasnodar Territory 34
- Samsonova L. N., Ivakhnenko V. N., Pykov M. I., Naumenko L. L., Ibragimova G. V., Ryabykh A. V., Yevdokimova Yu. A., Kasatkina E. P.* Iodine prophylaxis and the health status of infants of the first year of life, living in a mild iodine-deficiency industrial megapolis 36

Guidelines for the Practitioner

- Vitebskaya A. V., Vasyukova O. V.* Diagnosis of insulin resistance in children and adolescents 39

Clinical Notes

- Dzeranova L. K., Tyulpakov A. N., Pigarova Ye. A., Rubtsov P. M., Artemova A. M., Vorontsov A. V., Yarovaya I. S., Rozhinskaya L. Ya., Dedov I. I.* New mutation in the CYP17 gene: description of a case 41

Reviews

- Melnichenko G. A., Maryina T. L., Aleksandrova G. F.* The etiology and pathogenesis of primary chronic adrenal insufficiency: Current aspects 45
- Voznesenskaya T. G.* Reasons for obesity treatment inefficiency and modes of its overcoming 51

Anniversary

- Ametov A. S.* (on the 65th anniversary of his birthday) 54

- Index of papers published in this journal in 2006 55

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© А. В. ДРЕВАЛЬ, 2006

УДК 616.379-008.64-092:612.352.1]-07:519.24

А. В. Древаль

НАРУШЕННЫЙ БАЛАНС ГЛЮКОЗЫ И СЕМЬ ПОДТИПОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ ВНУТРИВЕННОГО ТЕСТА ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Отделение эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института, им. М. Ф. Владимирского

Разработан новый удобный для клинической практики метод вычисления скорости элиминации глюкозы из крови и продукции глюкозы печенью (ПГП) по результатам внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ). Обнаружена субпопуляция лиц, не страдающих диабетом, у которых значительно повышенная ПГП компенсируется повышенной элиминацией глюкозы из крови, что предотвращает развитие у них гипергликемии. Это патологическое состояние названо нарушенным балансом глюкозы и может быть отнесено к ранней догипергликемической стадии диабета (предиабет). Результаты анализа ВТТГ коррелируются с типами сахарного диабета и степенью нарушения углеводного обмена, что позволяет рекомендовать предложенный метод для диагностики диабета и его типов, а также выраженности метаболических нарушений при диабете. В зависимости от соотношения при диабете степени нарушения ПГП и ее элиминации можно выделить 4 варианта дисбаланса глюкозы. В результате комбинация 2 типов сахарного диабета и 4 вариантов дисбаланса глюкозы позволяет разделить популяцию больных диабетом на 7 подгрупп (подтипов), что может иметь в дальнейшем значение для оптимизации сахароснижающей терапии. Разработана компьютерная программа, автоматически рассчитывающая по результатам ВТТГ параметры кинетики глюкозы в тесте, которая размещена в Интернете для свободного использования по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Ключевые слова: внутривенный тест толерантности к глюкозе, сахарный диабет, диагностика диабета, математическое моделирование, элиминация глюкозы, продукция глюкозы печенью.

A new clinically suitable method has been developed to calculate the rate of blood glucose elimination and hepatic glucose production (HGP) by the results of intravenous glucose tolerance test (IGTT). A subpopulation of non-diabetic persons was identified in whom substantially increased HGP is compensated for high blood glucose elimination, which prevents the development of hyperglycemia in them. This abnormality is designated impaired glucose balance and may be referred to as an early prehyperglycemic stage of diabetes (prediabetes). The results of IGTT analysis correlate with the types of diabetes mellitus and the degree of carbohydrate metabolic disturbance, which allows one to recommend the proposed method for diagnosing diabetes and its types and assessing the degree of metabolic disturbances in diabetes. Four types of glucose imbalance may be identified from the ratio of the degree of impaired HGP to glucose elimination. As a result, a combination of 2 types of diabetes mellitus and 4 types of glucose imbalance makes it possible to divide the population of diabetes mellitus into 7 subgroups (subtypes), which may be subsequently of importance in optimizing sugar-reducing therapy. A computer program has been developed, which automatically calculates the glucose kinetics in IGTT according to the latter's results and which is free available in the Internet at www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Key words: intravenous glucose tolerance test, diabetes mellitus, diabetes diagnosis, mathematical modeling, glucose elimination, hepatic glucose production.

Роль нарушенной продукции глюкозы печенью (ПГП) в патогенезе сахарного диабета постулируется целым рядом исследователей [4, 5, 8–10, 13, 14]. Вместе с тем до сих пор не предложено широкодоступного для клинической практики метода оценки ПГП или оценки эффективности препаратов, влияющих на ПГП, особенно в условиях углеводной нагрузки. В связи с этим предлагается новый метод анализа результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе (ВТТГ), который в отличие от общепринятого позволяет определить не только скорость элиминации глюкозы из крови (К-индекс), но и ПГП (Н-индекс) в тесте, по крайней мере косвенно. Соотношение между индексами К и Н получило название "баланс глюкозы" или "дисбаланс глюкозы", когда соотношение нарушено. В работе описаны результаты применения нового подхода к результатам ВТТГ, полученным у здоровых и больных диабетом. Предварительные результаты нового метода обработки данных ВТТГ были опубликованы ранее [1, 2, 6, 7].

Материалы и методы

Математическая модель. В настоящее время используются 2 классические модели для вычисления скорости элиминации глюкозы из крови при ВТТГ. Одна из них основана на предположении, что в процессе ВТТГ скорость исчезновения глюкозы из крови пропорциональна ее концентрации (модель 1) [4]. Она описывается обыкновенным дифференциальным уравнением (ОДУ):

$$dC(t)/dt = -K_1 C(t), \quad (1)$$

где K_1 — коэффициент (1 в минуту), который отражает скорость элиминации глюкозы из крови (K_1 -индекс); $C(t)$ — уровень гликемии в тесте (в ммоль/л или мг%).

В другой классической модели предполагается, что скорость исчезновения глюкозы из крови в ВТТГ пропорциональна разности между гликемией в тесте и гликемией натощак — FBG (модель 2). Это описывается следующим ОДУ:

$$dC(t)/dt = -K_2 [C(t) - FBG]. \quad (2)$$

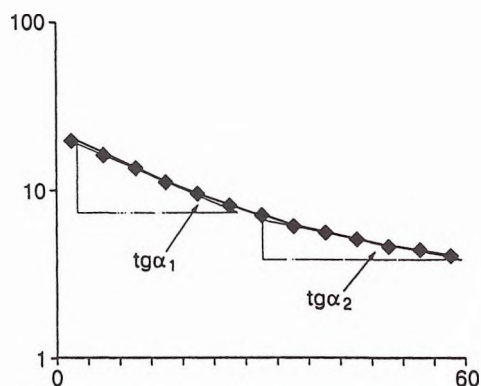


Рис. 1. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (К-индекс) по данным ВТТГ, когда Н-индекс = 0 и К-индекс = $\text{tg}\alpha_1$ (модель 1).

По оси ординат — $\ln C(t)$ логарифм гликемии в тесте; по осям абсцисс здесь и на рис. 2, 3 — время (в мин).

В модели 1 влияние ПГП на кинетику глюкозы в ВТТГ игнорируется, она приравнивается к нулю в формуле (1).

В модели 2 делается попытка учесть влияние ПГП на кинетику глюкозы при ВТТГ, так как неявно предполагается, что она равна гликемии натощак, когда значение последней вычитается из уровня гликемии при ВТТГ.

Таким образом, в обеих классических моделях кинетики глюкозы нет необходимости идентифицировать ПГП в ВТТГ. Они сфокусированы лишь на оценке скорости элиминации глюкозы из крови в ВТТГ — К-индексе. Хорошо известно, что К-индекс вычисляется из линейного логарифмического уравнения, получаемого из формул (1) и (2) соответственно:

$$\ln C(t) = -K_1 t + \ln C_1(0), \quad (3)$$

$$\ln [C(t) - \text{FBG}] = -K_2 t + \ln [C_2(0) - \text{FBG}], \quad (4)$$

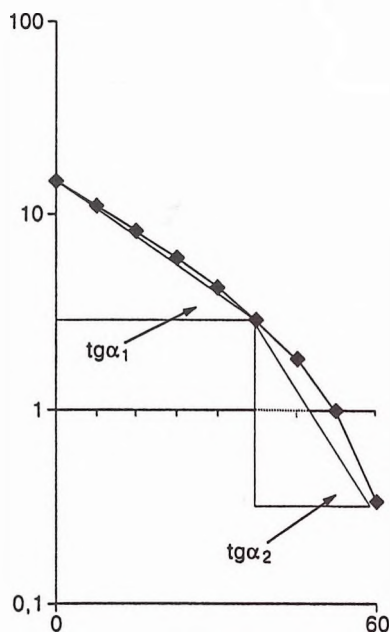


Рис. 2. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (К-индекс) по данным ВТТГ, когда Н-индекс = FBG и К-индекс = $\text{tg}\alpha_2$ (модель 2).

По оси ординат — $\ln [C(t) - \text{FBG}]$.

где $C_1(0)$ и $C_2(0)$ — гликемия в нулевой момент времени ВТТГ.

Рис. 1 иллюстрирует проблему, возникающую при использовании модели 1 [уравнение (1)], игнорирующей ПГП, когда для расчета К-индекса используется уравнение (3). Как видно на рис. 1, в конце теста точки $\ln C(t)$ отклоняются вверх от прямой линии. Таким образом, К-индекс (т. е. $\text{tg}\alpha$), вычисленный по начальным точкам теста, будет ниже, чем К-индекс, вычисленный из конечных точек ВТТГ.

Когда К-индекс вычисляется по модели 2 [ОДУ (2) и уравнение (4)], в которой предполагается, что ПГП в тесте аналогична таковой в состоянии натощак, то точки $\ln [C(t) - \text{FBG}]$ отклоняются вниз от прямой линии в конце теста (рис. 2). Таким образом, значение К-индекса, полученное по начальным точкам теста, будет гораздо выше, чем по конечным точкам. Отсюда вопрос: какое из значений К-индекса, начальное или конечное, при ВТТГ реально отражает скорость элиминации глюкозы из крови?

Для решения этой проблемы используются 2 подхода:

1) оценка значения К-индекса только для тех точек $\ln C(t)$ или $\ln [C(t) - \text{FBG}]$, которые ближе всего расположены к прямой линии. Ранее отдавалось предпочтение конечным точкам теста (с 20-й до 60-й минуты), а теперь — начальным (до 20-й минуты);

2) использование сложной модели кинетики глюкозы, в которой учитывается и концентрация инсулина в процессе ВТТГ (так называемой минимальной модели).

Иной, наиболее эффективный и простой путь решения этой проблемы описан в нашей работе. Он базируется на физиологическом допущении,

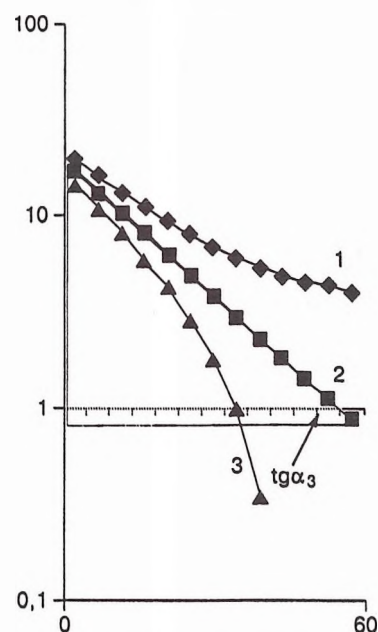


Рис. 3. Идентификация скорости элиминации глюкозы из крови (К-индекс) и ПГП в ВТТГ, когда ПГП отражает Н-индекс и К-индекс = $\text{tg}\alpha_3$ (модель 3).

По оси ординат — гликемия. 1 — $\ln C(t)$; 2 — $\ln [C(t) - \text{H}]$; 3 — $\ln [C(t) - \text{FBG}]$.

что отклонение точек от прямой линии на рис. 1 и 2 является результатом ПГП в процессе ВТТГ (рис. 3). С этой точки зрения процесс элиминации глюкозы из крови может быть описан следующим ОДУ:

$$dC(t)/dt = -K_3[C(t) - H]. \quad (5)$$

В уравнении (5) константу H следует интерпретировать как косвенный показатель (индекс) ПГП во время теста. Фактически математическая модель (5) является более общей, чем модели (1) и (2), в которых $H = 0$ или $H = FBG$ соответственно. Отсюда H -индекс следует интерпретировать как некую усредненную концентрацию глюкозы крови, которую формирует ПГП в процессе теста и которая обычно не равна нулю, как допускается в уравнении (1), или уровню гликемии натощак, что допускает уравнение (2). Следовательно, концентрация глюкозы крови в ВТТГ является суммой 2 величин:

неизвестного параметра H и концентрации глюкозы крови, которую формирует внутривенно введенный болюс глюкозы. Целью нашего метода является поиск скрытого в данных ВТТГ значения константы H , которое из физиологических соображений следует искать в интервале от нуля до уровня гликемии натощак, используя данные теста. Как обычно, K_3 -индекс в уравнении (5) отражает скорость элиминации глюкозы из крови в ВТТГ.

Как и ранее, значения постоянных H и K_3 в уравнении (5) идентифицируются из логарифмического линейного уравнения, которое получают из формулы (5):

$$\ln [C(t) - H] = -K_3 t + \ln [C_3(0) - H]. \quad (6)$$

Значение константы H достаточно надежно можно получить численным методом. В частности, величина H представляет собой значение, находящееся в интервале от нуля до уровня гликемии натощак, которое в полулогарифмических координатах

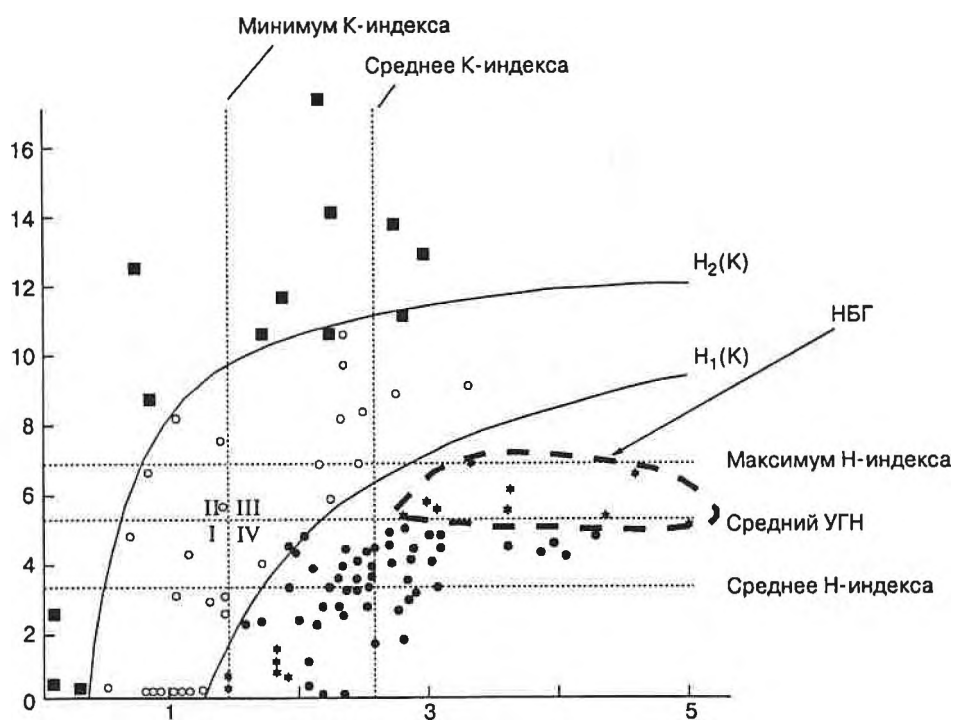


Рис. 4. Двухмерный параметр (индекс) $P(K, H)$ кинетики глюкозы при диабете и у лиц, не страдающих диабетом. Для лиц без диабета указаны минимальные значения K -индекса, среднее K -индекса, максимум H -индекса, средний уровень гликемии натощак (УГН) и среднее H -индекса. $H_1(K)$ и $H_2(K)$ — дискриминантные функции. I, II, III, IV — варианты нарушения баланса глюкозы при явном сахарном диабете.

● — индексы $P(K, H)$ у лиц без диабета; ○ — индексы $P(K, H)$ у больных СД2 (умеренные нарушения баланса глюкозы); ■ — индексы $P(K, H)$ у больных СД1 (тяжелые нарушения баланса глюкозы). По оси ординат — H -индекс (в ммоль/л), по оси абсцисс — K -индекс (в % в минуту).

тах (см. рис. 3) дает самое близкое расположение точек $(\ln [C(t) - H], t)$ к прямой линии. Критерием наилучшей линейаризации точек $(\ln [C(t) - H], t)$ в полулогарифмических координатах служит максимум по абсолютной величине значения коэффициента корреляции r . После того как вычислено значение параметра H , значение K -индекса тоже оказывается вычисленным ($\text{tg} \alpha$, см. рис. 3). Компьютерную программу, вычисляющую параметры H и K , можно получить на авторском сайте по адресу www.diabet.ru/Dreval/ivgtt_eng.exe.

Пациенты. Для идентификации параметров кинетики глюкозы в модели (5) были использованы данные ВТТГ, опубликованные D. S. Amatuzio и соавт. [3]. В этой работе ВТТГ был проведен с нагрузкой 25 г глюкозы у 67 не страдающих диабетом лиц, 27 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и 13 больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1). У здоровых лиц ВТТГ проводили в течение 60 мин, а у больных диабетом — 72 мин. Первое взятие крови после углеводной нагрузки осуществляли на 4-й минуте, а затем каждые 8 мин. Значение параметров кинетики глюкозы вычисляли для каждого ВТТГ отдельно.

Для оценки качества дискриминантных функций, полученных на материале D. S. Amatuzio и соавт. [3], использовали данные ВТТГ, приведенные в работе D. Ikko и R. Luft [12], которые были получены у 70 взрослых, не страдающих диабетом, и 29 больных СД2.

Таблица 1

Параметры кинетики глюкозы у лиц, не страдающих диабетом ($n = 67$)

Гликемия натощак, ммоль/л	H -индекс, ммоль/л	K -индекс · 100% в минуту	$C(0)$, ммоль/л
$5,2 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,09$	$15,7 \pm 0,2$

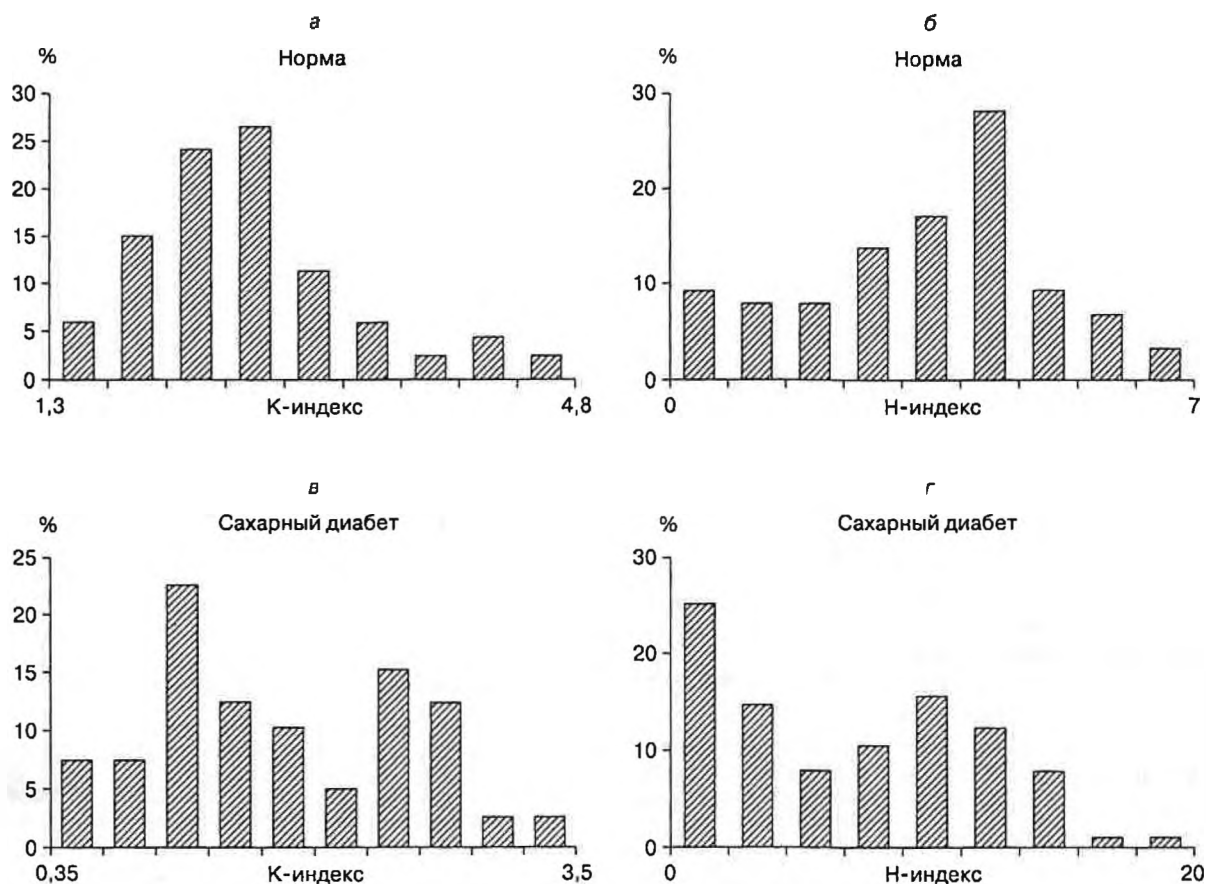


Рис. 5. Гистограмма К- и Н-индексов у лиц, не страдающих диабетом (а, б), и у больных диабетом (в, г).

Результаты

1. Идентификация параметров кинетики глюкозы в ВТТГ у лиц, не страдающих диабетом. Средние значения индексов Н и К, вычисленные по данным ВТТГ из работы [3], приведены в табл. 1, из которой следует, что среднее значение Н-индекса, вычисленное для лиц, не страдающих диабетом, ниже уровня гликемии натощак, но не равно при этом нулю.

Подавления ПГП (Н-индекс) до уровня ниже средней гликемии натощак ($5,2 \pm 0,1$ ммоль/л) не наблюдалось у 9% лиц, не страдающих диабетом. Высокая ПГП у этих "здоровых" лиц компенсировалась очень высокой скоростью элиминации глюкозы из крови (К-индекс). В некоторых случаях она достигала 4,5% в минуту (в среднем $2,65 \pm 0,09\%$ в минуту; рис. 4). Хотя у этих обследуемых уровень гликемии был нормальным, выявленные у них повышенные значения ПГП и скорости элиминации глюкозы могут свидетельствовать о диабете на стадии нарушения баланса глюкозы, но без признаков гипергликемии. Это состояние может рассматриваться как предиабет и называется нарушенным балансом глюкозы (НБГ).

На рис. 4 приведены точечный график двумерного параметра кинетики глюкозы [Р(К, Н)-индекса], полученного по данным D. S. Amatuzio и соавт. [3], и 2 дискриминантные функции. Дискриминантная функция $H_2(K)$ отделяет больных СД1 от больных СД2. Дискриминантная функция $H_1(K)$

отделяет больных диабетом обоих типов от лиц, не страдающих диабетом.

На рис. 4 представлены точки Р(К,Н) (двухмерный индекс кинетики глюкозы) для каждого ВТТГ из данных работы [3]. Видно, что точки Р(К,Н) лиц, не страдающих диабетом, расположены строго под точками Р(К,Н) больных диабетом. Следовательно, полученная в двумерном пространстве индексов (К,Н) дискриминантная функция может использоваться для диагностики диабета по результатам ВТТГ. Эта функция, обозначенная как $H_1(K)$, была установлена численным методом, в котором использовались значения двумерных индексов Р(К,Н) больных диабетом и не страдающих им:

$$H_1(K) = -12,34 - 15,57/K. \quad (7)$$

График функции $H_1(K)$ приведен на рис. 4.

2. Идентификация параметров кинетики глюкозы в ВТТГ у больных диабетом. Гистограмма К- и Н-индексов больных диабетом, приведенная на рис. 5, характеризуется бимодальным распределением, причем один из ее пиков находится в пределах нормальных значений, другой — в области пониженных значений для коэффициента элиминации глюкозы и в области повышенных значений для индекса ПГП (Н-индекса). Следовательно, среди больных диабетом может быть достаточно много лиц с нормальными значениями К- и Н-индексов. И только двухмерный индекс Р(К,Н) кинет-

тики глюкозы позволяет разделить всех больных диабетом (СД1 и СД2) от не страдающих им.

На рис. 4 точки $P(K, H)$ двухмерного индекса кинетики глюкозы больных СД1, у которых нарушения углеводного обмена обычно выражены в большей степени, чем при СД2, наиболее удалены от двухмерных индексов здоровых лиц. Между двухмерными индексами здоровых и больных СД1 расположены двухмерные индексы больных СД2 (см. рис. 4). Отсюда следует, что может быть построена дискриминантная функция, отделяющая больных СД1 от больных СД2, в двухмерном пространстве индексов (K, H) . Эта функция, обозначенная $H_2(K)$, была получена численным методом

$$H_2(K) = 12,85 - 4,60/K. \quad (8)$$

График этой функции приведен на рис. 4.

3. Интегральный диагностический критерий сахарного диабета и метаболического дисбаланса. Полученные дискриминантные функции позволяют ввести так называемый интегральный критерий диагностики диабета и его 2 типов по результатам ВТТГ (см. рис. 4) и вернуться к существовавшим ранее, до введения типов диабета, представлениям об умеренных и тяжелых нарушениях обмена углеводов, однако уже на новой, количественной основе, не отменяя представлений о типах диабета:

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится под дискриминантной кривой $H_1(K)$, то у обследуемого нет сахарного диабета;

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_1(K)$, то у обследуемого сахарный диабет;

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_1(K)$, но под $H_2(K)$, то у обследуемого умеренный дисбаланс обмена глюкозы (обычно СД2);

- если точка (индекс) $P(K, H)$ находится над дискриминантной кривой $H_2(K)$, то у обследуемого тяжелый дисбаланс обмена глюкозы (обычно СД1).

4. Количественная характеристика дисбаланса глюкозы. На рис. 4 двухмерные индексы $P(K, H)$ обследуемых, не страдающих диабетом, формируют некоторое поле вокруг средних значений K - и H -индексов. Двухмерные индексы $P(K, H)$ больных СД2 обычно расположены огибающим слева "слоем" над $P(K, H)$ полем нормы. А над слоем двухмерных индексов $P(K, H)$ больных СД2 расположен слой двухмерных индексов $P(K, H)$ больных СД1. Следовательно, чем дальше расположена точка $P(K, H)$ от поля двухмерных индексов $P(K, H)$ в двухмерном пространстве (K, H) , тем в большей степени нарушен углеводный обмен.

Эти 3 зоны разделяются 2 вычисленными дискриминантными функциями. Расстояние двухмерного индекса $P(K, H)$ до дискриминантной кривой $H_1(K)$ может использоваться как количественный критерий степени нарушения обмена углеводов у обследуемого, а также как дополнительный критерий диагностики диабета и оценки эффективности сахароснижающей терапии.

Обозначим дистанцию от двухмерного индекса $P(K, H)$ до дискриминантной кривой $H_1(K)$ как ρ_1 ,

а до дискриминантной кривой $H_2(K)$ как ρ_2 . Если точка $P(K, H)$ лежит не выше дискриминантной кривой, тогда будем считать значение ρ положительным, а в противном случае — отрицательным. Из этого следует, что если $\rho_1 < 0$, то у обследуемого нет явного диабета, а если $\rho_1 \geq 0$, то у обследуемого явный сахарный диабет. Аналогично, если $\rho_2 < 0$, то нарушения углеводного обмена можно классифицировать как умеренные (обычно СД2); если же $\rho_2 \geq 0$, то это указывает на тяжелые нарушения обмена углеводов (обычно СД1).

Для лиц, не страдающих диабетом, среднее значение ρ_1 составляет $-0,845 \pm 0,103$. Среднее значение ρ_2 для умеренных нарушений составляет $-0,758 \pm 0,132$, для тяжелых — $3,877 \pm 0,726$ ($p < 0,001$).

5. Надежность нового диагностического критерия сахарного диабета. Надежность дискриминантной функции (7) была верифицирована путем ее применения к данным ВТТГ, опубликованным Ikko и соавт. [12]. Эти данные представляют собой результаты ВТТГ, проведенного у 50 лиц, не страдающих диабетом, и 22 больных диабетом. Все двухмерные индексы $P(K, H)$ больных диабетом [12], оказались над дискриминантной кривой (7) ($\rho_1 > 0$). Следовательно, чувствительность ρ_1 -критерия в качестве диагностического оказалась очень высокой — 100%. Но специфичность ρ_1 -критерия, вероятно, несколько ниже, так как у 4 из 50 лиц, не страдающих диабетом, ρ_1 -критерий оказался больше нуля, т. е. характерным для диабета. Средние значения ρ_1 -критерия для нормы оказались достаточно устойчивыми. Рассчитанный по данным D. Amatuzio и соавт. его средний уровень составил $-0,845 \pm 0,103$, а по данным D. Ikko и R. Luft $-0,804 \pm 0,131$. Таким образом, несмотря на то что интервалы исследования гликемии в работе D. Amatuzio и соавт. отличались от тех, что использовали D. Ikko и R. Luft, средние значения ρ_1 -критерия практически совпали.

6. Четыре варианта дисбаланса обмена глюкозы и 7 подтипов явного сахарного диабета. Классифицируем двухмерные индексы $P(K, H)$ кинетики глюкозы в зависимости от их расположения по отношению к минимальному значению нормы для K -индекса и максимальному значению нормы для H -индекса (см. рис. 4). "Нормальные значения" в нашем случае представляют собой просто минимальное значение K -индекса и максимальное значение H -индекса, рассчитанные по данным ВТТГ у

Таблица 2

Семь подтипов сахарного диабета в зависимости от типа диабета и варианта дисбаланса глюкозы в ВТТГ (см. рис. 4)

Тип диабета	Варианты дисбаланса глюкозы в ВТТГ			
	I ($H_{\text{норм}}$, $K \downarrow$)	II ($H \uparrow$, $K \downarrow$)	III ($H \uparrow$, $K_{\text{норм}}$)	IV ($H_{\text{норм}}$, $K_{\text{норм}}$ но $P(K, H)$ за пределами $H_1(K)$)
СД1	1 (23)	1 (15)	1 (62)	—
СД2	2 (63)	2 (7)	2 (30)	2 (7)

Примечание. В скобках — процент.

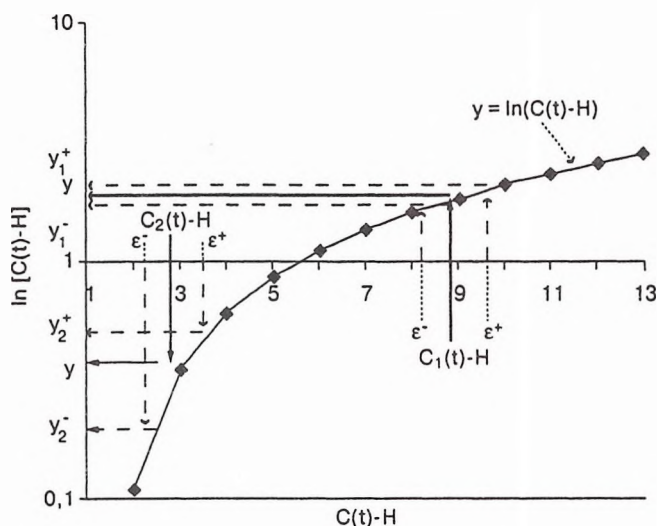


Рис. 6. Влияние положительной (ϵ^+) и отрицательной (ϵ^-) ошибок в аргументе $C(t) - H$ логарифмической функции $\ln[C(t) - H]$ на поведение логарифма, когда значение аргумента приближается к нулю, что объясняет характерное отклонение графика от прямой на рис. 3.

здоровых лиц [3]. На рис. 4 каждая точка (двухмерный индекс) $P(K, D)$ может быть отнесена в 1 из 4 квадрантов (I—IV). Эти квадранты соответствуют 4 вариантам дисбаланса метаболизма глюкозы при явном сахарном диабете:

- вариант I — только скорость элиминации глюкозы из крови (к-индекс) снижена: у 23% (3 из 13) больных СД1 и у 63% (17 из 27) больных СД2;
- вариант II — ПГП (Н-индекс) повышена, а скорость элиминации глюкозы из крови снижена: у 15% (2 из 13) больных СД1 и у 7% (8 из 27) больных СД2;

- вариант III — только ПГП (Н-индекс) повышена: у 62% (8 из 13) больных СД1 и у 30% (8 из 27) больных СД2;

- вариант IV — ПГП и скорость элиминации глюкозы в пределах нормы, но их комбинация находится за пределами нормальных значений в двухмерном пространстве значений индексов (К, Н): у 0% больных СД1 и у 7% (2 из 27) больных СД2.

Если скомбинировать выявленные в ВТТГ 4 варианта дисбаланса глюкозы и 2 типа сахарного диабета, то получим 7 подтипов сахарного диабета (табл. 2).

Указанные в табл. 2 частоты встречаемости подтипов диабета получены в результате обработки данных ВТТГ, представленных в работе [3]. Они отражают число больных в выделенной группе (СД1, СД2), с одной стороны, и попавших в соответствующий квадрант — с другой, по отношению к общему числу больных в группе.

Обсуждение

Предложенный метод обработки результатов ВТТГ открывает новые перспективы в области профилактики и лечения сахарного диабета. С помощью данного метода можно выявить больных СД2 на самой ранней стадии болезни (стадии НБГ), когда нарушен только баланс глюкозы и нет еще ги-

пергликемии. На этой стадии повышена ПГП (высокий Н-индекс) и соответственно этому повышена скорость элиминации глюкозы из крови (К-индекс). В результате уровень гликемии у таких лиц находится в пределах нормы.

Резонно предположить, что лечение, направленное на нормализацию НБГ, может замедлить или даже предотвратить развитие явного сахарного диабета. Также возможно, что такое патофизиологическое состояние, как "метаболический синдром", или предиабет, может найти свое выражение в НБГ.

Предложенный метод анализа ВТТГ позволяет дифференцировать больных с высокой и низкой ПГП в процессе углеводной нагрузки. Это преимущество метода может в будущем способствовать объективизации оценки эффективности лекарственных препаратов, которые селективно подавляют ПГП. Возможность выявления с помощью этого метода больных с пониженной ПГП позволит также избежать необоснованного назначения препаратов, подавляющих ПГП, предотвращая у них развитие тяжелой гипогликемии.

Предложенный новый метод анализа также позволяет дифференцировать среди больных сахарным диабетом метаболические подтипы. Важно, что выделенные подтипы диабета не противоречат современной классификации диабета, а в определенном смысле ее уточняют. Взгляд на диагностику сахарного диабета с позиции нарушения баланса глюкозы в организме дает возможность переосмыслить современные подходы к сахароснижающей терапии диабета и ее перспективы.

Математическое дополнение. Выше было показано, что результаты моделирования ВТТГ можно улучшить путем линеаризации точек $(\ln[C(t) - H], t)$ на графике рис. 3, но из представленных клинических результатов неясно, почему точки $(\ln[C(t)], t)$ и $(\ln[C(t) - FBG], t)$ отклоняются от прямой в меньшей степени в начале теста, чем в конце (см. рис. 3). Также пока нет аргументированных объяснений, почему это отклонение происходит в противоположных направлениях, причем в первом случае в меньшей степени, чем во втором. Легко показать, что указанное поведение этих точек связано, с одной стороны, со свойствами логарифмической функции, а с другой — с ошибкой идентификации параметра Н в "классических" моделях кинетики глюкозы, в которых он принимается равным нулю или уровню гликемии натощак в выражении

$$y = \ln[C(t) - H], \quad (9)$$

в котором правая часть представляет собой левую логарифмическую часть линейного уравнения (6).

Из уравнения (6) следует, что если постоянная Н определена точно, без ошибок, то точки $(\ln[C(t) - H], t)$ должны лежать на прямой линии в полулогарифмических координатах и свойства этой прямой определяются правой частью уравнения (6). Но, как уже было упомянуто выше, значение Н неизвестно. В связи с этим точное значение Н заменяется значением гликемии натощак ($H = FBG$ в модели 2) или игнорируется ($H = 0$ в модели 1).

С физиологической точки зрения постоянную H можно интерпретировать как усредненный уровень гликемии, который создает ПГП во время ВТТГ. Углеводная нагрузка подавляет ПГП, отсюда следует, что уровень гликемии натощак (FBG) выше значения H :

$$FBG = H + \epsilon^+, \quad (10)$$

где ϵ^+ — разница между гликемией натощак и концентрацией глюкозы крови H , которую формирует ПГП во время теста.

Когда параметр H заменяют на гликемию натощак FBG (модель 2), это означает, что в логарифмическую функцию (9) вводится положительная постоянная ошибка ϵ^+ :

$$y^- = \ln [C(t) - FBG] = \ln [C(t) - (H + \epsilon^+)]. \quad (11)$$

С этим случае значение аргумента (9) имеет отрицательную ошибку, так как $C(t) - H > C(t) - (H + \epsilon^+) = C(t) - FBG$.

Отсюда следует, что

$$y = \ln [C(t) - H] > y^- = \ln [C(t) - (H + \epsilon^+)] = \ln [C(t) - FBG].$$

С ростом t величина разности $C(t) - H$ и $C(t) - (H + \epsilon^+) = C(t) - FBG$ будет уменьшаться. На рис. 6 видно, что нелинейность логарифмической функции ведет к увеличению разности между y и y^- , несмотря на постоянство величины ошибки ϵ^+ . Поскольку $y > y^-$, то в полулогарифмических координатах это приводит к нарастанию отклонения точек ($\ln [C(t) - FBG], t$) от прямой линии (см. рис. 6), причем вниз.

Таким образом, характерное отклонение точек ($\ln [C(t) - FBG], t$) от прямой линии на рис. 2 является следствием комбинации 2 факторов: а) свойств логарифмической функции и б) ошибочной идентификации параметра H (когда точное значение H подменяется уровнем гликемии натощак — FBG).

Теперь рассмотрим ситуацию, когда параметр H вообще игнорируется ($H = 0$ в модели 2) в формуле (6). С физиологической точки зрения это означает, что ПГП отсутствует во время ВТТГ. Но известно, что ПГП не подавляется до нуля в процессе углеводной нагрузки. Отсюда следует, что значение параметра H определено с недостаточей:

$$H - \epsilon^- = 0 \quad (12)$$

или

$$H = \epsilon^-. \quad (13)$$

Следовательно, когда параметр H приравнивается нулю (модель 1), в логарифмическую функцию (9) вводится положительная постоянная ошибка ϵ^- :

$$y^+ = \ln [C(t) - 0] = \ln [C(t) - (H - \epsilon^-)]. \quad (14)$$

Фактически в этом случае аргумент в выражении (9) взят с превышением точного значения, так как

$$C(t) - H < C(t) - (H - \epsilon^-) = C(t).$$

Отсюда следует, что

$$y = \ln [C(t) - H] < y^+ = \ln [C(t) - (H - \epsilon^-)] = \ln C(t).$$

Когда t возрастает, величина разности $C(t) - H$ и $C(t) - (H - \epsilon^-) = C(t)$ уменьшается.

Как видно на рис. 6, вследствие нелинейности логарифмической функции это ведет к увеличению разности между y и y^+ , несмотря на постоянство ошибки ϵ^- . Поскольку в полулогарифмических координатах $y < y^+$, это вызывает отклонение вверх от прямой линии (6) точек ($\ln C(t), t$) (см. рис. 3).

Итак, характерное отклонение точек ($\ln C(t), t$) от прямой линии на рис. 1 является следствием комбинации 2 факторов: а) свойств логарифмической функции и 2) ошибки идентификации параметра H (когда он приравнивается к нулю), что ведет к его недооценке.

Когда математические модели (1) и (2) используются для идентификации К-индекса, то точки ($\ln [C(t) - FBG], t$) (модель 2) отклоняются вниз от прямой линии (6) обычно в гораздо большей степени, чем точки ($\ln C(t), t$) (модель 1) (см. рис. 3). Объясним и этот феномен с математической точки зрения тоже.

Допустим, что $|\epsilon^+| \approx |\epsilon^-|$. Тогда в результате нелинейности логарифмической функции y^+ отклоняется в большей степени от прямой линии, чем y^- (см. рис. 6). Это означает, что положительная ошибка (ϵ^+) искажает данные моделирования ВТТГ в большей степени, чем отрицательная (ϵ^-). В результате, когда используется модель (2), то в полулогарифмических координатах точки ($\ln [C(t) - FBG], t$) (модель 2) отклоняются от прямой линии вниз обычно в большей степени, чем точки ($\ln C(t), t$) вверх (модель 1) (см. рис. 3).

Разработанная компьютерная программа размещена в Интернете для свободного использования по адресу: www.diabet.ru/Dreval/ingtt_eng.exe.

Выводы

1. Предложен новый удобный для клинической практики метод вычисления скорости элиминации глюкозы из крови и ПГП по результатам ВТТГ.

2. Обнаружена субпопуляция лиц, не страдающих диабетом, у которых значительно повышенная ПГП компенсируется повышенной элиминацией глюкозы из крови, что предотвращает развитие у них гипергликемии. Это патологическое состояние названо нарушенным балансом глюкозы и может быть отнесено к ранней догипергликемической стадии диабета (предиабет).

3. Результаты анализа ВТТГ коррелируют с типами сахарного диабета и степенью нарушения углеводного обмена, что позволяет рекомендовать предложенный метод для диагностики диабета и его типов, а также выраженности метаболических нарушений при диабете.

4. В зависимости от соотношения при диабете степени нарушения ПГП и ее элиминации можно выделить 4 варианта дисбаланса глюкозы. В результате комбинация 2 типов сахарного диабета и 4 вариантов дисбаланса глюкозы позволяет разде-

лить популяцию больных диабетом на 7 подгрупп (подтипов), что может иметь в дальнейшем значение для оптимизации сахароснижающей терапии.

5. Разработана компьютерная программа, которая автоматически рассчитывает по результатам ВТТГ параметры кинетики глюкозы в тесте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 4. — С. 47—54.
2. Древал А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 3—8.
3. Amatuzio D. S., Stutzman F. L., Vanderbilt M. J., Nesbitt S. // J. Clin. Invest. — 1953. — Vol. 32. — P. 428—435.
4. Bergman R. N., Zaccaro D. J., Watanabe R. M. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2168—22174.
5. DeFronzo R. A., Bonadonna R. C., Ferrannini E. Diabetes Care. — 1992. — Vol. 15. — P. 318—368.

6. Dreval A. V. // 18-th International Diabetes Federation Congress, Paris 24—29, 2003. — Abstr. 1934.
7. Dreval A. V. // European Congress of Endocrinology: Abstract Book. 3—7 September 2005, Goteborg, Sweden. — P. 74. — Abstr. N P1—14.
8. Ferrannini E., Groop L. C. // Diabetes Metab. Rev. — 1989. — Vol. 5. — P. 711—725.
9. Fery F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 536—542.
10. Finegood D. T., Bergman R. N., Vranic M. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36. — P. 914—924.
11. Greville G. D. // Biochem. J. — 1947. — Vol. 47. — P. 17—23.
12. Ikkos D., Luft R. // Acta Endocrinol. — 1957. — Vol. 25. — P. 312—334.
13. Mevorach M., Giacca A., Aharon Y. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 744—753.
14. Paquot N., Scheen A. J., Dirlwanger M. et al. // Obes. Res. — 2002. — Vol. 10, N. 3. — P. 129—134.

Поступила 23.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-06:616.1]-07:616.155.25-076.5

Е. Б. Кравец, Н. В. Рязанцева, Н. М. Яковлева, О. М. Чудакова

ПАТОЛОГИЯ МЕМБРАНЫ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА

Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. — проф. Е. Б. Кравец), кафедра фундаментальных основ клинической медицины (зав. — доктор мед. наук Н. В. Рязанцева) ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Томск

Целью настоящей работы явилось определение роли нарушений структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в механизмах развития и прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) 1-го типа. Обследовано 57 больных СД 1-го типа (34 мужчины и 23 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет с разными стадиями диабетической ретинопатии и нефропатии. У пациентов СД 1-го типа выявлены выраженные структурные и функциональные изменения мембраны тромбоцитов (возрастание микровязкости липидной фазы, угнетение активности Na^+ , K^+ -АТФазы), степень выраженности которых коррелирует со степенью выраженности сосудистых осложнений. Нарушения структурно-функционального статуса мембраны тромбоцитов наиболее выражены в фазу декомпенсации СД 1-го типа. Знание патогенетических основ изменений микрореологических свойств клеток крови при диабетических микроангиопатиях позволяет использовать для их коррекции препараты, обладающие мембраностабилизирующим эффектом.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетические ангиопатии, тромбоцит, мембрана, флуоресцентное зондирование, активность Na^+ , K^+ -АТФазы, сулодексид, α -липовая кислота.

The purpose of the present study was to define a role of the impaired structural and functional organization of the platelet membrane in the mechanisms of development and progression of vascular complications of type 1 diabetes mellitus (DM). Seventy-seven type 1 DM patients (34 males and 23 females) with different stages of diabetic retinopathy and nephropathy, whose age was 18 to 55 years, were examined. The patients with type 1 DM were found to have pronounced membranous structural and functional changes in the platelets (the increased microviscosity of a lipid phase, the inhibited activity of Na^+ , K^+ -ATPase), whose degree correlates with that of vascular complications. Platelet membranous structural and functional impairments are most marked in the phase of decompensation of type 1 DM. Knowledge of the pathogenetic bases of changes in the microreological properties of blood cells in diabetic microangiopathies permits the use of membrane-stabilizing agents for their correction.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic angiopathies, platelet, membrane, fluorescence probing, Na^+ , K^+ -ATPase activity, sulodexide, α -lipoic acid.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа развивается преимущественно в молодом возрасте и в связи с возникновением тяжелых сосудистых осложнений приводит к ранней инвалидизации пациентов. Наибольшую угрозу представляют микрососудистые осложнения, обусловленные прежде всего повреждением сосудистого русла, нарушением реологических свойств клеток крови [10].

Известно, что реологические свойства клеток крови (в том числе тромбоцитов) определяются особенностями молекулярной организации их мембран [3, 5]. В свою очередь хроническая гипергликемия на фоне инсулиновой недостаточности закономерно приводит к неэнзимопатическому гли-

кированию белков, дизрегуляции свободнорадикального окисления, а также интенсификации фосфолипаз в плазматических мембранах различных клеточных систем. В связи с этим знание молекулярных механизмов дестабилизации тромбоцитарных мембран при СД 1-го типа может быть положено в основу разработки патогенетически обоснованной коррекции нарушений реологических свойств тромбоцитов при развитии диабетических ангиопатий.

Целью настоящей работы явилось определение роли нарушений структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в механизмах развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД 1-го типа.

Материалы и методы

Обследовано 57 больных СД 1-го типа (34 мужчины и 23 женщины) с разными стадиями сосудистых осложнений. Критериями исключения из исследования являлись: возраст до 18 лет и старше 55 лет, беременность, тяжелые соматические заболевания, злокачественные новообразования. В 1-ю группу вошло 16 пациентов, имевших непролиферативную стадию диабетической ретинопатии и/или диабетическую нефропатию в стадии микроальбуминурии (I стадия диабетической ретинопатии и/или нефропатии); во 2-ю группу — 29 пациентов с препролиферативной и пролиферативной стадиями диабетической ретинопатии и/или диабетической нефропатией в стадии протеинурии или хронической почечной недостаточности II и III стадии диабетической ретинопатии и/или нефропатии. В группу сравнения были включены 12 пациентов с СД 1-го типа, не имевших сосудистых осложнений. У обследованных учитывали степень компенсации углеводного обмена путем определения гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$). Согласно "Национальным стандартам сахарного диабета" (Федеральная целевая программа "Сахарный диабет", 2002), хорошим считали показатель $Hb A_{1c}$ ниже 7,0%, удовлетворительным — от 7,0 до 7,5%, неудовлетворительным — более 7,5%.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц аналогичного возраста с нормальной толерантностью к глюкозе, без наследственной предрасположенности к СД и хронических очагов инфекции.

Все больные были обследованы на момент госпитализации на фоне проведения интенсифицированной инсулинотерапии (суточная доза инсулина составляла от 0,59 до 0,71 ЕД/кг массы тела). 24 (42%) пациента обследованы в динамике лечения, т. е. через 15 сут после проведения комплексной терапии препаратами α -липоевой кислоты и сулодексидом (10 пациентов получали препараты α -липоевой кислоты в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно; 14 больных — лечение по комбинированной схеме: α -липоевая кислота в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно и сулодексид в дозе 600 липопротеинлипазных единиц (LSU)/сут внутримышечно).

Материалом исследования являлась венозная кровь, стабилизированная 3,8% раствором цитрата натрия (9:1). Выделение тромбоцитов осуществляли по методу К. В. Чурина и соавт. [13].

Проводили флуоресцентное зондирование плазматических мембран тромбоцитов флуорофором пирен ("Sigma", США). Взаимодействие мембран с флуоресцентным зондом регистрировали на спектрофлуориметре "Hitachi-MPF-4". Определяли степень эксимеризации пирена в области анулярных и общих липидов, вычисляя отношение интенсивности флуоресценции эксимеров и мономеров (I_{470}/I_{370}) при длине волны возбуждающего света ($\lambda_{\text{в}}$) 285 и 340 нм соответственно [14], а также I_{370}/I_{390} при $\lambda_{\text{в}} = 340$ нм для оценки полярности окружения молекул пирена [6]. Рассчитывали пока-

затель миграции энергии с триптофановых остатков на пирен по формуле, предложенной [4, 6].

Активность Na^+, K^+ -АТФазы в мембране тромбоцитов определяли методом [9] по нарастанию содержания неорганического фосфора (P_i) в инкубационной среде следующего состава (в мМ): NaCl 125, KCl 25, $MgCl_2$ 3, ЭДТА 0,5, АТФ 2, трис-HCl 50 (pH 7,4). Инкубацию проводили при 37 °C в течение 1 ч. Реакцию останавливали добавлением 20% трихлоруксусной кислоты. Активность Na^+, K^+ -АТФазы рассчитывали как разницу между активностью АТФазы, измеренной в условиях, описанных выше, и активностью АТФазы, определенной в среде того же состава (но без NaCl) в присутствии 125 мМ KCl.

Оценивали агрегационные свойства тромбоцитов с использованием анализатора агрегации тромбоцитов AMS-600. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов был использован адреналин. При постановке адреналининдуцированной агрегации к 0,45 мл богатой тромбоцитами плазмы добавляли 0,05 мл стандартизованного раствора адреналина. Регистрировали показатели: степень агрегации (%), время агрегации (с) и количество тромбоцитов.

Достоверность различий показателей между сравниваемыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (U -тест), предварительно проверив нормальность распределения показателей путем использования критерия Колмогорова—Смирнова. Кластеризацию результатов исследования проводили по методу К-средних. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Стаж диабета у пациентов 1-й группы составил от 9 до 13 лет, дебют заболевания отмечался в возрасте от 20 до 26 лет, средний уровень $Hb A_{1c}$ составил $8,5 \pm 0,5\%$. Все больные 1-й группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от компенсации углеводного обмена: в фазе субкомпенсации — 9 пациентов (уровень $Hb A_{1c}$ составлял $7,4 \pm 0,1\%$) и в фазе декомпенсации — 7 пациентов (уровень $Hb A_{1c}$ был достоверно выше, чем в предыдущей подгруппе ($p < 0,001$), и составлял $9,9 \pm 1,0\%$).

Стаж диабета у пациентов 2-й группы, имевших II и III стадии сосудистых осложнений, составил от 16 до 18 лет, дебют заболевания наступал в возрасте от 15 до 19 лет, средний уровень $Hb A_{1c}$ составил $9,9 \pm 0,6\%$. Больные данной группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от фазы компенсации углеводного обмена: в фазе субкомпенсации находились 14 пациентов, в фазе декомпенсации — 15. У пациентов с декомпенсацией углеводного обмена уровень $Hb A_{1c}$ был значительно выше, чем у больных в фазе субкомпенсации ($12,2 \pm 0,5$ и $7,4 \pm 0,1\%$ соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	1-я группа		2-я группа	
		фаза субкомпенсации	фаза декомпенсации	фаза субкомпенсации	фаза декомпенсации
Стаж СД 1-го типа, годы	3,3 ± 0,8	12,6 ± 2,3 ⁺	8,7 ± 1,7 ⁺	18,5 ± 1,9 ⁺	14,6 ± 1,6 ⁺⁺
Дебют СД 1-го типа, годы	27,8 ± 2,6	25,1 ± 3,6	19,1 ± 4,4 ⁺	17,1 ± 2,9 ⁺	17,7 ± 3,2 ⁺
Уровень Hb A _{1c} , %	6,7 ± 0,3	7,4 ± 0,1 ⁺	9,9 ± 1,0 ⁺⁺	7,4 ± 0,1 ⁺	12,2 ± 0,5 ⁺⁺
Инсулинотерапия, ЕД/кг массы тела	0,63 ± 0,06	0,65 ± 0,04	0,62 ± 0,09	0,66 ± 0,05	0,68 ± 0,07
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 ± 0,3	5,2 ± 0,2	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,2	5,3 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$): ⁺ — с группой сравнения; ⁺⁺ — с 1-й группой (фаза субкомпенсации); ⁺⁺⁺ — с 1-й группой (фаза декомпенсации); ^{*} — со 2-й группой (фаза субкомпенсации).

У больных группы сравнения выявлен наименьший стаж заболевания — от 2 до 4 лет. При этом дебют заболевания в данной клинической группе наступал в трудоспособном возрасте — от 25 лет до 31 года. Все пациенты находились в фазе компенсации и субкомпенсации углеводного обмена — уровень Hb A_{1c} составлял $6,7 \pm 0,3\%$.

Как известно, патогенез диабетических ангиопатий сопряжен с вовлечением в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза [1, 3, 8, 12]. Важная роль в определении функциональных свойств тромбоцитов принадлежит структурным особенностям их мембран [2, 4]. Оценивая вязкостные свойства липидной компоненты тромбоцитарной мембраны методом флуоресцентного зондирования неполярным зондом пирен, диффундирующим в гидрофобном компартменте мембраны, у больных 2-й группы обнаружили отчетливое снижение коэффициентов эксимеризации пирена при длинах волн возбуждающего света, равных 285 и 340 нм, по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля, т. е. у здоровых лиц (табл. 2), наиболее выраженное у пациентов с декомпенсацией углеводного обмена ($p < 0,001$). Поскольку величина эксимеризации пирена обратно пропорциональна вязкости липидной фазы, обнаруженное достоверное снижение изученных показателей указывает на возрастание упорядоченности как интеграль-

ного липидного бислоя, оцениваемого при $\lambda_{\text{в}} = 340$ нм, так и анулярной липидной фракции (при $\lambda_{\text{в}} = 285$ нм). У пациентов с СД 1-го типа, включенных в 1-ю клиническую группу и группу сравнения, выраженных изменений структуры мембраны тромбоцитов выявлено не было (см. табл. 2).

Результатом структурной модификации липидного компонента мембраны тромбоцитов является изменение конформации встроенных в них белков [7]. Активность и свойства транспортных АТФаз плазматических мембран в значительной степени определяются структурными особенностями липидного матрикса, в который погружены молекулы фермента [11]. Исходя из этих позиций, нами была проведена оценка активности мембранассоциированного ионтранспортирующего фермента Na⁺, K⁺-АТФазы. У всех больных СД 1-го типа было выявлено снижение активности Na⁺, K⁺-АТФазы в мембране тромбоцитов по сравнению с таковой у лиц контрольной группы. Наиболее выраженное угнетение активности фермента было обнаружено у пациентов 2-й группы с декомпенсацией углеводного обмена (в 1,9 раза по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров, $p < 0,001$).

Выраженные изменения молекулярной организации мембран тромбоцитов закономерно приводят к нарушению их агрегационной активности [12].

Таблица 2

Результаты исследования структуры мембраны тромбоцитов флуоресцентным зондом пирен и показатели активности Na⁺, K⁺-АТФазы в группах обследованных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа сравнения (n = 12)	1-я группа		2-я группа	
			фаза субкомпенсации (n = 9)	фаза декомпенсации (n = 7)	фаза субкомпенсации (n = 14)	фаза декомпенсации (n = 14)
Параметры флуоресценции, усл. ед.:						
I ₄₇₀ /I ₃₇₀ (λ _в = 285 нм)	0,324 ± 0,015	0,314 ± 0,010	0,314 ± 0,011	0,316 ± 0,013	0,248 ± 0,014***	0,240 ± 0,015***
I ₄₇₀ /I ₃₇₀ (λ _в = 340 нм)	0,676 ± 0,023	0,685 ± 0,012	0,648 ± 0,027 ⁺	0,664 ± 0,020	0,587 ± 0,020***	0,540 ± 0,022***
I ₃₇₀ /I ₃₉₀ (λ _в = 340 нм)	1,020 ± 0,007	1,024 ± 0,005	1,018 ± 0,005	1,035 ± 0,009	1,033 ± 0,006	1,040 ± 0,006**
Величина миграции энергии с триптофана на пирен, %	28,84 ± 1,70	28,28 ± 1,84	26,86 ± 1,89	28,89 ± 3,12	28,67 ± 1,68	27,21 ± 2,61
Активность Na ⁺ , K ⁺ -АТФазы, мкмоль P _i /час · мг белка	0,112 ± 0,004	0,099 ± 0,004*	0,090 ± 0,003*	0,090 ± 0,006*	0,067 ± 0,003***	0,060 ± 0,003***

Примечание. Здесь и в табл. 3 достоверность различий ($p < 0,05$): ^{*} — с контрольной группой; ⁺ — с группой сравнения; ^{**} — с 1-й группой (фаза субкомпенсации); ^{***} — с 1-й группой (фаза декомпенсации); ^{*} — со 2-й группой (фаза субкомпенсации).

Таблица 3

Показатели агрегационной активности тромбоцитов ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 12)	1-я группа		2-я группа	
			фаза субкомпенсации (n = 9)	фаза декомпенсации (n = 7)	фаза субкомпенсации (n = 14)	фаза декомпенсации (n = 15)
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	296,2 ± 9,0	282,4 ± 14,8	301,7 ± 12,9	290,4 ± 12,6	253,9 ± 12,2**	246,9 ± 12,6**
Степень агрегации тромбоцитов, %	82,52 ± 4,35	80,73 ± 2,56	76,84 ± 2,79	70,21 ± 5,94	81,79 ± 4,02	93,17 ± 4,56*
Время агрегации тромбоцитов, мин	8,87 ± 0,16	8,80 ± 0,19	8,96 ± 0,13	8,75 ± 0,26	9,18 ± 0,17	9,02 ± 0,17

Как показало проведенное нами исследование состояния тромбоцитарного звена гемостаза, у больных СД 1-го типа со II и III стадиями сосудистых осложнений имело место снижение количества тромбоцитов (табл. 3). Статистически достоверных изменений агрегационного потенциала тромбоцитов по сравнению с таковыми показателями у здоровых доноров выявлено не было. В связи с получением неоднородных показателей степени агрегации тромбоцитов у пациентов с СД 1-го типа был проведен кластерный анализ имеющихся данных с использованием метода К-средних. В состав кластера со средними значениями степени агрегации были включены 27 больных СД 1-го типа (средний уровень показателя степени агрегации составил $79,04 \pm 0,98\%$). При этом у 70% пациентов были диагностированы стадии компенсации и субкомпенсации углеводного обмена. В кластере с повышенным средним показателем степени агрегации ($101,83 \pm 1,86\%$), включающем 17 больных СД 1-го типа, 59% пациентов находились в фазе декомпенсации углеводного обмена (средний уровень HbA_{1c} составлял $9,9 \pm 0,8\%$). У обследованных, входящих в данный кластер, отмечались наибольший стаж заболевания ($15,5 \pm 1,6$ года) и наиболее выраженная структурная дестабилизация мембраны тромбоцитов, угнетение активности ион-транспортующего энзима Na^+, K^+ -АТФазы.

Поскольку состояние мембраны тромбоцитов определяет их микрореологические особенности, выявленные изменения молекулярной организа-

ции мембраны тромбоцитов можно рассматривать в качестве патогенетического звена развития микроангиопатий при СД 1-го типа. Учитывая этот факт, нами проводилась коррекция реологических нарушений тромбоцитарных клеток при СД 1-го типа, направленная в итоге на замедление прогрессирования поздних осложнений СД.

В качестве препаратов выбора выступали α -липовая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами, и сулодексид, содержащий гликозаминогликаны и являющийся низкомолекулярным гепарином. При оценке структурно-функциональной организации мембраны тромбоцитов в процессе проведения терапии с использованием препаратов α -липовой кислоты достоверных изменений изученных характеристик выявлено не было (табл. 4). На фоне комбинированной терапии (препарат α -липовой кислоты + сулодексид) обращал на себя внимание факт стабилизации структурных свойств тромбоцитарной мембраны, на что указывало возрастание средних значений степени эксимеризации пирена (I_{470}/I_{370}) при $\lambda_{ex} = 285$ нм. Кроме того, на фоне комбинированной терапии отмечалось достоверно значимое ($p < 0,01$) повышение активности Na^+, K^+ -АТФазы, а также уменьшение степени агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$). Выявленный положительный мембраностабилизирующий эффект от комбинированной терапии позволяет рассматривать приведенную схему лечения как патогенетически оправданную терапию, направленную на предупреждение развития сосудистых нарушений.

Таблица 4

Динамика изменений показателей структурно-функционального статуса тромбоцитов у больных СД 1-го типа на фоне лечения препаратами α -липовой кислоты и сулодексидом ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Больные СД I-го типа			
		до лечения препара- тами α-липовой ки- слоты (n = 10)	после лечения пре- паратами α-липсе- вой кислоты (n = 10)	до лечения препара- тами α-липовой ки- слоты в сочетании с сулодексидом (n = 14)	после лечения пре- паратами α-липсе- вой кислоты в соче- тании с сулодекси- дом (n = 14)
Параметры флуоресценции, усл.ед.:					
I ₄₇₀ /I ₃₇₀ (λ _в = 285 нм)	0,324 ± 0,015	0,284 ± 0,015	0,296 ± 0,017	0,273 ± 0,015*	0,325 ± 0,015*
I ₄₇₀ /I ₃₇₀ (λ _в = 340 нм)	0,676 ± 0,023	0,590 ± 0,027*	0,570 ± 0,023*	0,588 ± 0,020*	0,615 ± 0,030
I ₃₇₀ /I ₃₉₀ (λ _в = 340 нм)	1,020 ± 0,007	1,030 ± 0,006	1,030 ± 0,005	1,025 ± 0,005	1,015 ± 0,004
Величина миграции энергии с трип- тофана на пирен, %	28,84 ± 1,70	28,24 ± 1,60	26,56 ± 1,87	27,50 ± 1,83	28,94 ± 2,02
Активность Na ⁺ , K ⁺ -АТФазы мкмольР/час · мг белка	0,112 ± 0,004	0,077 ± 0,004*	0,078 ± 0,005*	0,074 ± 0,004*	0,089 ± 0,004**
Количество тромбоцитов, тыс/мкл	296,2 ± 9,02	49,9 ± 14,9*	247,9 ± 23,5	277,2 ± 13,3	240,6 ± 15,5
Степень агрегации тромбоцитов, %	82,52 ± 4,35	79,33 ± 6,08	69,18 ± 5,73	84,41 ± 3,04	43,89 ± 3,01**
Время агрегации тромбоцитов, мин	8,87 ± 0,16	8,91 ± 0,28	9,21 ± 0,25	9,06 ± 0,10	9,53 ± 0,10*

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$): * — с контрольной группой; ** — с показателями до лечения.

Выводы

1. У больных СД 1-го типа с наибольшим стажем заболевания имеются выраженные микрососудистые осложнения (ретинопатия, нефропатия). Механизмы развития и прогрессирования сосудистых осложнений сопряжены с нарушением микрореологических свойств тромбоцитов.

2. У пациентов СД 1-го типа выраженность структурных и функциональных изменений мембраны тромбоцитов (возрастание микровязкости липидной фазы, угнетение активности Na^+ , K^+ -АТФазы) коррелируется со степенью выраженности сосудистых осложнений. Нарушения структурно-метаболического статуса мембраны тромбоцитов наиболее выражены у пациентов СД 1-го типа с декомпенсацией углеводного обмена.

3. Значимая роль нарушений структурных свойств мембраны тромбоцитарных клеток в механизмах изменения их функциональных свойств позволяет использовать для профилактики и коррекции диабетических микроангиопатий препараты, обладающие мембраностабилизирующим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001.
2. Болдырев А. А. Введение в биомембранологию. — М., 1990.
3. Бышевский А. Ш., Галан С. Л., Деметьева И. А. и др. // Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение). — Тюмень, 1996.
4. Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М., 1980.
5. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. — М., 1997.
6. Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеидов. — М., 1989.
7. Древал В. И. // Биохимия. — 1986. — № 9. — С. 1562—1569.
8. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000.
9. Казеннов А. М., Маслова М. Н., Шалабодов А. Д. // Биохимия. — 1984. — № 7. — С. 1089—1094.
10. Кравец Е. Б., Яковлева Н. М., Рязанцева Н. В. // Сахарный диабет. — 2005. — № 1. — С. 14—17.
11. Мацкевич Ю. А., Казеннов А. М., Маслова М. Н. // Эволюция биохимия и физиол. — 1994. — № 4. — С. 497—504.
12. Петрищев Н. Н., Папаян Л. П. Гемостаз (физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний). — СПб., 1999.
13. Чуринов К. В., Янушкина Т. С., Кузнецов С. Р. // Тер. архив. — 1991. — № 6. — С. 91—96.
14. Boldyrev A. A., Lopina O. D., Prokopjeva V. D. et al. // Biochem. Int. — 1983. — Vol. 6. — P. 297—305.

Поступила 18.01.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-092:612.124.017.1]-078.33

М. Р. Овсепян, А. С. Бояджян, Л. П. Оганесян

АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ПО КЛАССИЧЕСКОМУ И АЛЬТЕРНАТИВНОМУ ПУТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА¹

Лаборатория макромолекулярных комплексов Института молекулярной биологии (дир. — акад. НАН РА К. Г. Карагезян) НАН РА, Ереван

Целью настоящей работы являлась оценка функциональной активности классического и альтернативного путей активации комплемента при сахарном диабете 2-го типа (СД2) на поздних стадиях развития заболевания. Для достижения отмеченной цели в крови больных СД2 и здоровых лиц были определены общая гемолитическая активность классического пути активации комплемента, общая гемолитическая активность альтернативного пути активации комплемента и гемолитические активности C1-, C2-, C3- и C4-компонента комплемента. Согласно полученным данным, у больных СД2 на поздних стадиях развития заболевания наблюдается статистически достоверное повышение как общей гемолитической активности классического пути активации комплемента (в 1,5 раза, $p < 0,01$; $t = 2,54$), так и гемолитических активностей отдельных компонентов комплемента — C1 и C3 в 2,2 раза (соответственно $t = 2,05$; $p < 0,046$; $t = 3,9$; $p < 0,0004$), а C4 в 1,8 раза ($t = 2,05$; $p < 0,046$), тогда как общая гемолитическая активность альтернативного пути и гемолитическая активность C2-компонента комплемента остаются в пределах нормальных значений ($p > 0,5$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что альтернативный путь активации комплемента, по всей вероятности, не вносит своего вклада в процесс активации C3-конвертазы и последующей генерации C3d и дальнейшего формирования цитолитического мембраноатакующего комплекса.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гемолитическая активность, больные.

The study was undertaken to assess the functional activity of the classical and alternative pathways of complement activation in type 2 diabetes mellitus (DM-2) at late stages of the disease. For this purpose, the total hemolytic activity of the classical and alternative pathways of complement activation and the hemolytic activities of the complement components C1, C2, C3, and C4 were determined in the blood of patients with DM-2 and healthy individuals. According to the data obtained, patients with DM-2 at late stages of the disease have statistically significant increases in both the total hemolytic activity of the classical pathway of complement activation (by 1.5 times; $p < 0.01$; $t = 2.54$) and the hemolytic activities of individual complement components - C1 and C3 by 2.2 times ($t = 2.05$; $p < 0.046$ and $t = 3.9$; $p < 0.0004$, respectively) and C4 by 1.8 times ($t = 2.05$; $p < 0.046$) whereas the total hemolytic activity of the alternative pathway and the hemolytic activity of the complement component C2 remain in the normal range ($p > 0.5$). The findings suggest that the alternative pathway of complement activation is most likely to make no contribution to the activation of C3-converterase and the subsequent generation of C3d, and the further formation of the cytolytic and membrane-attacking complex.

Key words: type 2 diabetes mellitus, hemolytic activity, patients.

¹Авторы выражают благодарность А. А. Мамиконяну и А. А. Геворкян — врачам Республиканского медицинского центра "Армения" МЗ РА за содействие, оказанное при проведении данной работы.

Система комплемента является важным эффекторным звеном иммунного ответа организма. У человека она состоит из более чем 20 растворимых белков и примерно такого же числа мембраносвязанных белков (рецепторов и регуляторов), находящихся как в крови, так и практически во всех остальных тканях организма и в активированном состоянии взаимодействующих друг с другом по каскадному механизму. Активация комплемента включает каскад реакций последовательного протеолитического расщепления его компонентов, многие из которых, являясь проферментами, приобретают активность только после отщепления от них соответствующих фрагментов. Активация системы комплемента приводит к генерации опсоинов, цитолитических белковых комплексов и медиаторов воспалительных реакций — инициаторов и регуляторов некроза, апоптоза и фагоцитоза, обеспечивая защиту организма как от чужеродных патогенов, так и от токсичных продуктов тканевого распада, генерируемых в самом организме. Есть 3 пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый, отличающиеся составом компонентов и пусковыми механизмами. Все 3 пути в итоге приводят к активации C3-конвертазы и дальнейшему формированию цитолитического мембраноатакующего комплекса (МАК), как это показано на рис. 1 [5, 9]. Нарушение функциональной активности системы комплемента наносит необратимый вред организму и вносит свой вклад в развитие многих патологических процессов [5, 9, 10, 18, 19].

Интерес к исследованию функциональной активности системы комплемента на поздних стадиях развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) был обусловлен тем, что патологические повреждения сосудистой, нервной и других тканей организма, характерные для этого этапа развития заболевания [1], обуславливают развитие так называемого воспалительного иммунного ответа организма, одним из важнейших медиаторов которого является система комплемента [13].

Целью настоящей работы являлась оценка функциональной активности классического и альтернативного путей активации комплемента при СД2 на поздних стадиях развития заболевания. Для достижения данной цели в крови больных СД2 и здоровых лиц были определены общая гемолитическая активность классического пути активации комплемента, общая гемолитическая активность альтернативного пути активации комплемента и гемолитические активности C1-, C2-, C3- и C4-компонента комплемента.

Материалы и методы

В ходе экспериментов были исследованы образцы сывороток крови 54 больных СД2 (из них 35 женщин), находящихся на лечении в Республиканском медицинском центре "Армения" МЗ РА. Средний возраст больных составлял $56,20 \pm 12,34$ года ($M \pm \delta$), средняя продолжительность заболевания — $9,4 \pm 6,1$ года ($M \pm \delta$). 95% обследованных имели характерные для поздних стадий диабета ос-

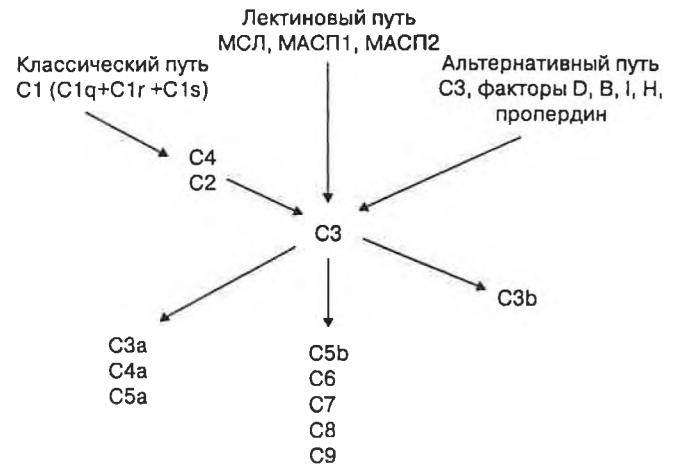


Рис. 1 Активация комплемента по классическому, альтернативному и лектиновому пути.

В результате запуска каскада протеолитических реакций генерируются: анафилотоксины (C5a, C3a), вызывающие высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток; хемотаксины (C3a, C4a, C5a), вызывающие миграцию иммунокомпетентных клеток к поврежденным тканям; опсоины (C3a, C4a, C5b), которые, связываясь с поверхностью дефектных или чужеродных клеток или с иммунными комплексами, облегчают и стимулируют фагоцитоз (активируя макрофаги); модуляторы иммунного ответа (C3a подавляет, а C5a усиливает продукцию антител). Кульминацией процесса активации комплемента является формирование МАК (C5b—C9). МАК участвует в процессах как некротической, так и апоптотической гибели дефектных или чужеродных клеток: его адсорбирование на мембране клетки приводит к лизису последней [5, 15]. C1q, C1r, C1s — субъединицы C1-компонента комплемента; МСЛ — маннансвязывающий лектин; МАСП1 — маннанактивируемая сериновая протеаза 1; МАСП2 — маннанактивируемая сериновая протеаза 2.

ложения (микро- и макроангиопатии, нейропатии). Диагностирование пациентов проводили врачи отделения эндокринологии. В качестве контроля использовали образцы сывороток крови 39 здоровых добровольцев (из них 20 женщин). Средний возраст здоровых лиц составлял $33,96 \pm 13,48$ года ($M \pm \delta$). Ни больные, ни здоровые лица не страдали заболеваниями аутоиммунной природы и не переносили каких-либо острых инфекционных или других серьезных заболеваний как минимум за 1 мес до начала исследований. Пациенты были информированы, что проведенные исследования будут иметь лишь научную значимость. Все они дали согласие на забор 5 мл венозной крови.

Забор крови проводили в 9:00 утра натошак пункцией из вены. Пробы сразу же помещали на лед, затем центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин и отбирали сыворотку, которую использовали в последующих экспериментах. Образцы сыворотки хранили при -30°C .

При определении общей гемолитической активности классического пути активации комплемента в качестве тест-объекта использовали бараньи эритроциты, сенсibilизированные полиспецифическими кроличьими антителами ("Sigma-Aldrich Co.", США) [20]. Инкубационная смесь содержала 200 мкл сыворотки, предварительно разбавленной в 30 раз 50 мМ барбиталовым буфером (рН 7,5), содержащим 25% глюкозы, 1% желатина, 0,15 мМ CaCl_2 и 0,5 мМ MgCl_2 (Б1) и 200 мкл сенсibilизированных бараньих эритроцитов. Смесь инкубировали при 37°C в течение 60 мин при постоянном встряхивании, далее центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин, после чего измеряли оптическую плотность надосадочной жидкости при длине волны 414 нм (A_{414}) против отрицательного контроля

(спонтанный лизис), в котором сыворотка была замещена равным объемом Б1. Это позволяет вычесть из общего количества лизированных клеток долю, обусловленную их спонтанным лизисом. Общую гемолитическую активность рассчитывали, основываясь на значении A_{414} положительного контроля (100% лизис), и выражали в процентах лизированных клеток. Для получения положительного контроля 200 мкл сенсibilизированных бараньих эритроцитов инкубировали при 37°C в течение 60 мин при постоянном встряхивании и далее центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин. Надосадочную жидкость сливали, осадок ресуспендировали в 400 мкл воды и, пропуская суспензию через наконечник шпателя, вызывали механический лизис клеток. Бараньи эритроциты получали ранее описанным методом [14]. Конечное число эритроцитов в смеси после сенсibilизации составило $5 \cdot 10^8$ клеток в 1 мл ($A_{541} = 0,35$). В зависимости от полученного значения A_{541} эритроцитную смесь либо разбавляли Б1, либо концентрировали посредством центрифугирования и последующего слива определенного количества надосадочной жидкости.

Определение общей гемолитической активности альтернативного пути активации комплемента проводили таким же образом, что и в случае классического пути, за исключением того, что в качестве тест-объекта вместо бараньих эритроцитов использовали кроличьи ($1 \cdot 10^8$ клеток в 1 мл), сенсibilизацию эритроцитов не проводили, Б1 содержал 5 мМ ЭГТА и не содержал CaCl_2 , а концентрация в нем MgCl_2 составляла 7 мМ. Еще одно различие заключалось в том, что разбавление исследуемых сывороток перед добавлением в инкубационную смесь составляло 1:6.

Определение гемолитических активностей С1-, С2-, С3- и С4-компонента комплемента проводили по ранее описанному методу [14] следующим образом: к 100 мкл сыворотки, разбавленной Б2 (в 100 раз для С1, в 8 раз для С2, в 1000 раз для С3 и в 4000 раз для С4), добавляли 100 мкл С1-, С2-, С3- или С4-дефицитной сыворотки, разбавленной Б2 соответственно в 20, 4, 15 и 20 раз и 200 мкл сенсibilизированных бараньих эритроцитов. В качестве положительного контроля использовали смесь, содержащую 100 мкл Б2, 100 мкл разбавленной С1-, С2-, С3- или С4-дефицитной сыворотки и 200 мкл сенсibilизированных бараньих эритроцитов. Далее все процедуры проводили так же, как и в случае определения общей гемолитической активности классического пути активации комплемента.

Дефицитные сыворотки были получены ранее описанным методом [14]. С1-, С3- и С4-дефицитные сыворотки хранили при -196°C до дальнейшего использования. Получение С2-дефицитной сыворотки проводили непосредственно перед опытом.

Оптические измерения проводили с помощью прибора CE-292 фирмы "Cesil Instruments Ltd." (Великобритания) в кюветах длиной оптического пути 1 см.

Обработку и анализ полученных результатов проводили с использованием программного пакета "Graphpad Prizm" ("GraphPad Software", США). Для

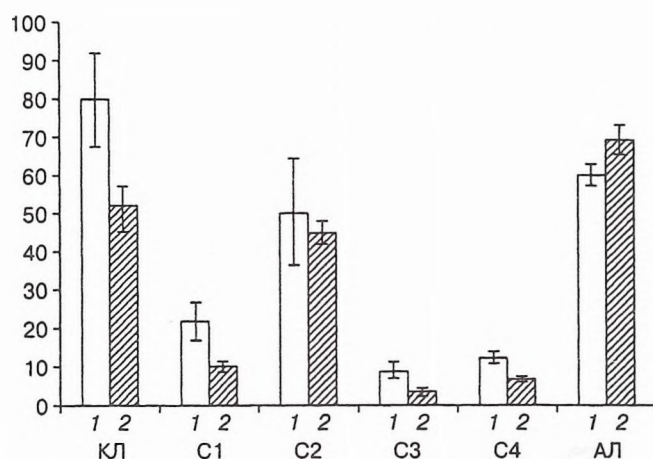


Рис. 2. Результаты среднестатистического анализа данных ($M \pm m$), полученных при определении общей гемолитической активности классического (К/Л) и альтернативного (А/Л) путей активации комплемента, а также гемолитической активности его С1-, С2-, С3- и С4-компонента.

По оси ординат — гемолитическая активность (в % лизированных клеток). 1 — больные СД2; 2 — контроль.

статистической обработки данных использовали t -критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным, у больных СД2 на поздних стадиях развития заболевания наблюдается статистически достоверное повышение как общей гемолитической активности классического пути активации комплемента (в 1,5 раза, $p < 0,01$; $t = 2,54$), так и гемолитических активностей отдельных компонентов комплемента — С1 и С3 в 2,2 раза (соответственно $t = 2,05$; $p < 0,046$; $t = 3,9$; $p < 0,0004$), а С4 в 1,8 раз ($t = 2,05$; $p < 0,046$), тогда как общая гемолитическая активность альтернативного пути и гемолитическая активность С2-компонента комплемента остаются в пределах нормальных значений ($p > 0,5$). Результаты статистической обработки полученных данных представлены на рис. 2.

Следует отметить, что ни один из отмеченных параметров не зависел от пола или возраста обследованных лиц, а также от длительности заболевания у больных СД2.

Корреляционный анализ показал статистически достоверную положительную корреляцию, с одной стороны, между уровнями общей гемолитической активности комплемента и гемолитической активности его С1-компонента ($r = 0,78$; $p = 0,008$), а с другой — между уровнями гемолитических активностей С1- и С4-компонента комплемента ($r = 0,85$; $p = 0,01$) у больных СД2.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о повышении функциональной активности классического пути активации комплемента на поздних стадиях развития СД2, о чем свидетельствует повышение как общей гемолитической активности классического пути, так и гемолитических активностей С1-, С3- и С4-компонента комплемента по сравнению с нормой.

Следует отметить, что имеющиеся сегодня в литературе данные относительно функционального состояния классического пути активации комплемента в значительной степени противоречат друг другу [3, 4, 11, 21].

Результаты настоящей работы находятся в соответствии с экспериментальными данными, полученными McMillan в 1980 г. [12], свидетельствующими о повышении как общей гемолитической активности классического пути активации комплемента, так и гемолитических активностей его C3- и C4-компонента комплемента.

Данные о функциональной активности альтернативного пути активации комплемента при СД2 впервые представлены в настоящей работе. Согласно полученным данным, этот путь активации комплемента не вовлечен в патогенез поздних осложнений СД2.

Ранее иммуногистохимическими методами было показано наличие промежуточного и конечного продуктов активации комплемента (C3d и МАК соответственно) и на стенках эндоневральных микрососудов и микрососудов сетчатки у больных СД [8, 17], что свидетельствует о вовлечении гуморальных иммунных процессов, опосредованных активацией комплемента, в патогенез сосудистых осложнений сахарного диабета. В пользу этой гипотезы свидетельствует и тот факт, что аутоантитела к симпатическим и парасимпатическим нейронам приводят к апоптозу нейроblastомных клеток путем активации комплемента [22]. Тестирование микрососудов сетчатки на наличие С-реактивного белка, маннансвязывающего лектина, C1q- и C4-компонента комплемента не выявило наличия последних, что позволило предположить возможную активацию комплемента альтернативным путем [8].

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что альтернативный путь активации комплемента, по всей вероятности, не вносит своего вклада в процесс активации C3-конвертазы и последующей генерации C3d и МАК. Инициатором этого процесса при сахарном диабете скорее всего является образование антител к модифицированным белкам плазмы и сосудистой стенки с последую-

щим образованием иммунных комплексов (которые, как известно, при этой патологии повышены [2]), что и приводит к активации комплемента по классическому пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 367—470.
2. Овсепян М. Р., Бояджян А. С., Геворкян А. А., Мамиконян А. А. // Иммунология. — 2004. — № 6. — С. 375—377.
3. Anil S., Remani P., Ankathil R. et al. // Ann. Dent. — 1990. — Vol. 49, N 2, 3. — P. 45.
4. Bergamaschini L., Gardinali M., Poli M. et al. // J Clin. Lab. Immunol. — 1991. — Vol. 35. — P. 121—127.
5. Cole D. S., Morgan B. P. // Clin. Sci. — 2003. — Vol. 104, N 5. — P. 455—466.
6. Danielle A. // Periodontal Abstracts. — 1996. — Vol. 44, N 3. — P. 69—77.
7. Davies C. S., Harris C. L., Morgan B. P. // Immunology. — 2004. — Vol. 114, N 2. — P. 280—286.
8. Gerl V. B., Bohl J., Pitz S. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2002. — Vol. 43, N 4. — P. 1104—1108.
9. Hart M. L., Walsh M. C., Stahl G. L. // Mol. Immunol. — 2004. — Vol. 41, N 2, 3. — P. 165—171.
10. Holers V. M. // Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 107, N 3. — P. 140—151.
11. Koistinen H., Vidal H., Karonen S. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21, N 6. — P. 1034—1039.
12. McMillan D. // Diab. Metab. — 1980. — Vol. 14. — P. 415—421.
13. Morgan B. P., Daha M., Meri S., Nicholson-Weller A. // Trends in Immunol. Today. — 2000. — Vol. 21, N 12. — P. 603—605.
14. Morgan B. P. // Methods in Molecular Biology. Complement Methods and Protocols. / Ed. B. P. Morgan. — Totowa; New Jersey, 2000. — Vol. 150. — P. 61—71.
15. Nauta A. J., Roos A., Daha M. R. // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2004. — Vol. 134, N 4. — P. 310—323.
16. Qin X., Goldfine A., Krumrei N. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N 10. — P. 2653—2661.
17. Rosoklija G. B., Dwork A. J., Younger D. S. et al. // Acta Neuropathol (Berl). — 2000. — Vol. 99, N 1. — P. 55—62.
18. Sakamoto M., Fujisawa Y., Nishioka K. // Nutrition. — 1998. — Vol. 14, N 4. — P. 391—398.
19. Shen Y., Halperin J. A., Benzaquen L., Lee C. M. // Brain Res. Protocols. — 1997. — Vol. 1, N 2. — P. 186—194.
20. Watford W. T., Ghio A. J., Wright J. R. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. — 2000. — Vol. 279, N 5. — P. 790—798.
21. Weyer C., Tataranni P. A., Pratley R. E. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 6. — P. 779—785.
22. Zhang J., Gerhardinger C., Lorenzi M. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3499—3504.

Поступила 13.03.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-092:578.831]-078.33

Н. С. Асфандиярова, В. В. Шатров, Г. К. Гарипов

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ К АНТИГЕНАМ ВИРУСОВ СЕМЕЙСТВА PARAMYXOVIRIDAE ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Центральная районная больница, Сасово, Рязанская область

Целью настоящего исследования явилось изучение клеточного иммунитета к вирусам паротита и кори у больных сахарным диабетом (СД). Сенсибилизацию лимфоцитов к антигенам вирусов кори и паротита, а также к инсулину определяли с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции) у 10 больных корью, 18 больных эпидемическим паротитом, 52 больных СД (СД 1-го типа — 23, СД 2-го типа — 29) и 46 практически здоровых лиц.

В результате проведенных исследований сенсибилизация лимфоцитов к антигенам вирусов кори, паротита и к инсулину выявлена у большинства больных в острый период инфекции с последующим снижением интенсивности пролиферации вплоть до полного исчезновения в течение 12 мес. В отличие от лиц контрольной группы, в которой сенсибилизация лимфоцитов к вирусам семейства Paramyxoviridae выявлена у трех человек, пролонгированный противовирусный клеточный иммунитет обнаружен у 17 из 23 больных СД 1-го типа и у 25 из 29 больных СД 2-го типа.

Таким образом, пролонгированный клеточный иммунитет на вирусные антигены (корь и/или паротит) ассоциируется с СД. Конкордантность ответа лимфоцитов на вирусные антигены и инсулин свидетельствует о том, что вирусы семейства Paramyxoviridae у некоторых лиц инициируют каскад иммунных реакций, ведущих к развитию диабета, при этом тип диабета определяется характером реакции иммунной системы на вирусные антигены и инсулин.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, клеточный иммунитет, патогенез, вирус паротита, вирус кори.

The purpose of this investigation was to study cellular immunity to parotiditis and measles viruses in patients with diabetes mellitus (DM). Lymphocytic sensitization to parotiditis and measles viral antigens and insulin was determined by peripheral blood lymphocytic blast-transformation reaction (a morphological method for reaction assessment) in 10 patients with measles, 18 patients with epidemic parotiditis, 52 patients with DM (23 and 29 patients types 1 and 2 DM, respectively), and 46 apparently healthy individuals.

The studies revealed lymphocytic sensitization to parotiditis and measles viral antigens and insulin in most patients in the acute phase of infection with a subsequent reduction in the intensity of proliferation until the point of complete cessation during 12 months. Unlike the controls in whom lymphocytic sensitization to the viruses of the family Paramyxoviridae was detected in 3 persons, prolonged antiviral cellular immunity was found in 17 of the 23 patients with type 1 DM and in 25 of the 29 patients with type 2 DM.

Thus, prolonged cellular immunity to viral antigens (measles and/or parotiditis) is associated with diabetes mellitus. The concordance of a lymphocytic response to viral antigens and insulin suggests that the viruses of the family Paramyxoviridae in some persons initiate a cascade of immune reactions leading to the development of diabetes, the latter's type is determined by the nature of an immune system response to viral antigens and insulin.

Key words: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, cellular immunity, pathogenesis, parotiditis virus, measles virus.

Сахарный диабет (СД) является полигенным и многофакторным заболеванием, обусловленным взаимоотношением генетических факторов и факторов окружающей среды [2, 4, 5]. Установлено, что механизм развития патологического процесса при СД 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2) различный: при СД1 основная причина развития заболевания обусловлена гибелью клеток островкового аппарата, вызванной аутоиммунными реакциями, индуцированными вирусной инфекцией; при СД2 ведущими факторами в генезе заболевания являются изменение функции β -клеток, развитие инсулинорезистентности и нарушение продукции глюкозы печенью [2–6]. Несмотря на кажущуюся ясность генеза СД, остается ряд нерешенных вопросов, среди которых многочисленные дискуссии вызывают вопросы, касающиеся значения некоторых инфекций в инициации патологического процесса при СД1, причин и механизмов инсулинорезистентности при СД2. Роль вирусной инфекции в генезе СД2 практически не обсуждается, однако в последние годы появляются сообщения, свидетельствующие об ассоциации вирусной инфекции и СД2 [17, 20].

Сказанное выше послужило основанием для проведения комплекса исследований для выяснения роли вирусной инфекции в генезе СД и механизма ее участия в развитии патологического процесса.

Материалы и методы

Обследовано 10 больных корью (5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 14 до 24 лет), 18 больных эпидемическим паротитом (14 мужчин и 4 женщины в возрасте от 14 до 22 лет), 52 больных СД (СД1 — 23 пациента: уровень гликемии $7,8 \pm 2,6$ ммоль/л, $Hb A_{1c}$ 7,1%, ИМТ 29 ± 3 кг/м², суточная доза инсулина — 36 ± 4 ЕД; СД2 — 29 пациентов: уровень гликемии $8,7 \pm 3,8$ ммоль/л, $Hb A_{1c}$ 8,0%, ИМТ 32 ± 5 кг/м², инсулин получали 10 из 29 пациентов, суточная доза инсулина составила 24 ± 6 ЕД). Среди больных СД2 было 18 мужчин и 11 женщин в возрасте от 21 года до 75 лет; из них корь и паротит в анамнезе имели 34,6 и 40,4% соответственно, вакцинацию — 57,7 и 1,9%. Контрольную группу составили 46 практически здоровых лиц без СД среди родственников первой степени родства (16 мужчин и 30 женщин в возрасте от 20 до 72 лет, корь и паротит в анамнезе были у 28,3 и 39,1% соответственно, вакцинация — 69,6 и 4,3%). Пациентов с острой вирусной инфекцией обследовали в течение заболевания и через год после выздоровления.

Сенсибилизацию лимфоцитов к антигенам исследовали с помощью реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови (морфологический метод оценки реакции). Клетки инку-

бирова́ли с инсулином (0,8 ЕД/мл; Humulin regular, Lilly, France S. A.), вирусами кори и паротита (в качестве антигена использовали вакцины Vaccinum parotidis vivum siccum 100 ТЦД₅₀/мл, Vaccinum morbillorum vivum siccum 5 ТЦД₅₀/мл), в качестве контроля использовали физиологический раствор, HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) и вирус полиомиелита в разведении 1:100 и 1:200. Все антигены добавляли в культуру в объеме 0,1 мл вместе с индометацином (0,025 мг/мл) или без него. Индометацин использовали для ингибции функциональной активности простагландинсинтезирующих клеток (ПГСК), обладающих супрессорной активностью [10]. Одновременное добавление к культуре клеток индометацина и антигенов позволяло выявить сенсibilизацию лимфоцитов к антигенам, супрессированную ПГСК.

Антитела к островковым клеткам (Islet cell autoantibodies — ICA) определяли в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием Islet Cell Antibody System (IMMSO diagnostics, Inc., США).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики.

Результаты

Корь. В острой фазе заболевания из 10 пациентов с корью у 8 и 6 больных выявлена сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса кори и инсулину соответственно. Через 12 мес активность лимфоцитов на вирусные антигены и инсулин не выявлялась.

Паротит. В острой фазе заболевания из 18 пациентов с паротитом у 10 и 9 больных выявлена сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса паротита и инсулину соответственно. Через 12 мес аутоиммунные и противовирусные реакции отсутствовали.

Сахарный диабет. У большинства больных СД1 выявлена реакция лимфоцитов на инсулин, одновременное добавление к культуре клеток индометацина не изменило числа трансформированных клеток в культуре (см. таблицу). Среди пациентов с СД2 лишь у одного выявлена явная реакция лимфоцитов на инсулин, у этого же пациента обнаружены ICA, что не исключает наличия у данного больного аутоиммунного диабета с поздней клинической манифестацией заболевания. У большинства больных СД2 реакция лимфоцитов на инсулин выявлялась лишь при ингибции функциональной активности ПГСК (см. таблицу). Ни инсулин, ни

индометацин, добавленные в культуру отдельно, лимфоциты не активировали. ICA в сыворотке крови у этих пациентов не обнаружены. Примерно 3/4 (74%) больных СД1 и 86% больных СД2 имели клеточный иммунитет к антигенам вирусов паротита и/или кори. Явная реакция лимфоцитов на антигены вирусов семейства Paramyxoviridae выявлялась чаще при СД1, чем при СД2 (у 18 из 23 против 13 из 29; $p < 0,05$), а скрытая, выявляемая при ингибции ПГСК, преобладала у больных СД2 по сравнению с больными СД1 (у 22 из 29 против 8 из 23; $p < 0,01$). Сенсibilизация лимфоцитов к HBsAg выявлена у 1 из 19 больных СД (у 1 из 10 с СД1 и ни у одного из 9 с СД2), реакции клеток на вирус полиомиелита не обнаружено ни у одного из 20 обследованных с СД.

Практически здоровые лица. В контрольной группе ни у одного из обследованных реакции на инсулин или аутоантитела не выявлены. Сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса паротита и полиомиелита отсутствовала у всех обследованных, а сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса кори выявлена у 3 и к HBsAg — у 2 практически здоровых лиц.

Выявлена прямая корреляция между реакцией лимфоцитов на антигены вирусов семейства Paramyxoviridae и реакцией на инсулин ($p < 0,05$). Различий в частоте развития противовирусного иммунитета у больных СД в зависимости от наличия вакцинации или острого заболевания в анамнезе не отмечено. Прием инсулина также не оказывал влияния на частоту выявления сенсibilизации лимфоцитов к вирусным антигенам и инсулину ($p > 0,05$).

Обсуждение

Многочисленными исследованиями доказана роль вирусной инфекции в патогенезе СД1 [12, 18]. Предполагается, что триггером патологического процесса могут быть аденовирусы, энтеровирусы, цитомегаловирус и даже вирус гепатита С. Вместе с тем большое количество кандидатов на роль этиологического фактора СД1 свидетельствует об отсутствии ясности в изучаемом вопросе. Нет и четкого представления о механизме действия вирусной инфекции: ряд исследователей обсуждают возможность непосредственного цитопатического эффекта, другие предполагают индуцирующее воздействие вирусов на развитие аутоиммунных реакций с последующей деструкцией β -клеток. Роль вирусной инфекции как триггера патологического процесса при СД2 практически не обсуждается, однако данные отдельных сообщений об ассоциации вирусной инфекции с СД2, ожирением [7, 17, 20], а также результаты настоящего исследования, свидетельствующие о связи пролонгированного клеточного противовирусного иммунитета и СД2, не исключают возможности участия вирусов в инициации патологического процесса у этой категории пациентов.

Ранее нами установлена ярко выраженная ассоциация между наличием аутоиммунной реакции лимфоцитов на инсулин и развитием СД, при этом тип диабета определялся характером реакции кле-

Сенсibilизация лимфоцитов к вирусным антигенам и инсулину при сахарном диабете

Группа	Инсулин	Инсулин + индометацин	Паротит	Корь
СД1	17 из 22*	0 из 22	9 из 18*	16 из 23*
СД2	1 из 29	23 из 29*	17 из 28*	16 из 29*
Контроль	0 из 46	0 из 46	0 из 46	3 из 46

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

ток на инсулин: сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, выявляемая при добавлении последнего к культуре клеток, ассоциировалась с СД1, а сенсibilизация лимфоцитов к инсулину, выявляемая лишь после блокирования супрессорных клеток, ассоциировалась с СД2 [1]. Изучение иммунологической реактивности лимфоцитов на различные вирусы у больных СД выявило наличие пролонгированного клеточного иммунитета к антигенам вирусов кори и паротита, при этом отмечалась конкордантность ответа лимфоцитов на инсулин и вирусные антигены, что позволило сделать предположение о значимости вирусов в индукции аутоиммунных реакций. Последующее исследование больных с острой инфекцией подтвердило наше предположение: у части из них наряду с развитием противовирусного иммунитета отмечалось развитие аутоиммунных реакций на инсулин, исчезающих по мере выздоровления.

Вирусы, индуцирующие развитие кори и паротита, принадлежат к семейству Paramyxoviridae [18]. И клеточный, и гуморальный иммунитет играет важную роль в противовирусной защите [8, 9, 13—16]. Антитела длительное время персистируют в организме и обуславливают защиту от повторной инфекции, клеточный иммунитет со временем угасает, не исчезая полностью, часто его трудно выявить при использовании ряда методов исследования, что, возможно, обусловлено как иммунодепрессивным эффектом самого вируса, так и низкой чувствительностью используемых методов [11, 19]. Результаты наших исследований подтверждают мнение ряда исследователей о снижении активности реакций клеточного иммунитета по мере отдаления от эпизода острой инфекции или вакцинации. Вместе с тем весьма интригующим является факт наличия активности реакции лимфоцитов на антигены вирусов паротита и кори у пациентов с СД. Остается неясной причина столь длительной персистенции противовирусного иммунитета против кори и паротита у больных СД, и это находится в разительном контрасте с аналогичной реакцией у практически здоровых лиц. Возможно, что низкие дозы используемых антигенов не являются достаточными для активации клеток памяти практически здоровых лиц, но вполне приемлемы для клеток больных диабетом. Либо у больных СД идет постоянная реинфекция, либо вирусные антигены дают перекрестную реакцию с одним из антигенов организма, что соответственно и позволяет поддерживать иммунологическую реактивность на определенном уровне. Конкордантность ответа лимфоцитов на инсулин и вирусные антигены (корь, паротит) и характер этого ответа (прямой, явный или скрытый) позволили сделать предположение о важной роли вирусов семейства Paramyxoviridae в индукции аутоиммунных реакций против инсулина и их участии в развитии диабета у ряда пациентов.

Таким образом, механизм развития СД представляется следующим образом: вирусная инфекция (корь, паротит, любая другая вирусная инфекция, индуцированная вирусами из семейства Paramyxoviridae) приводит в конечном итоге к форми-

рованию противовирусного иммунитета. Идентичность антигенных детерминант вирусов и инсулина (или наличие перекрестно реагирующих антигенов) способствует развитию аутоиммунной реакции на инсулин. У большинства больных система иммунитета справляется с нежелательной реакцией, возможно, удаляется аутоагрессивный клон или клеточная реакция подавляется, при этом супрессируется и противовирусный клеточный (но не гуморальный) иммунитет, что мы и наблюдаем у лиц в динамике острой инфекции и впоследствии у лиц контрольной группы. У небольшой части пациентов (при наличии генетической предрасположенности) действие агрессивного клона клеток не блокируется, что приводит к деструкции β -клеток поджелудочной железы, появлению различных аутоантител (маркеры деструкции, возможно участники последующей деструкции) в связи с попаданием в кровотоки массы аутоантигенов и постепенному развитию СД1. Безусловно, СД1 может быть и следствием цитопатического действия ряда других вирусов на островковые клетки и аналогичен СД, обусловленному токсическим воздействием ряда средств на β -клетки или хирургическим удалением части поджелудочной железы. Этот механизм, с нашей точки зрения, не является определяющим для большинства больных СД1 и встречается примерно у 20—30% больных. Следует отметить, что любая инфекция, психологическая травма и т. д. могут привести к клинической манифестации заболевания.

Ряд больных (также генетически предрасположенных) в период острого эпизода не могут полноценно подавить действие аутоагрессивного клона клеток, и у них в действие вступает альтернативный механизм подавления аутоиммунной реакции, а именно активизируются ПГСК или клетки с рецепторами к гистамину, блокирующие аутоиммунные реакции на инсулин. Однако инсулиновые рецепторы расположены не только на поверхности иммунокомпетентных клеток, в большом количестве они встречаются и на поверхности клеток инсулинчувствительных тканей (печень, мышцы, жировая ткань). Повышение активности специфических супрессорных клеток приводит к блокированию инсулиновых рецепторов не только на лимфоцитах, но и на клетках других органов, что и обуславливает развитие инсулинорезистентности. Для организма развитие данной компенсаторно-приспособительной реакции не столь эффективно в защите от аутоагрессии, однако это спасает индивидуума от гибели, которая неизбежно наступила бы в условия отсутствия цивилизации. Длительное время организм справляется с инсулинорезистентностью, однако дополнительные факторы, такие как малоподвижный образ жизни, излишняя масса тела, высококалорийная диета, способствуют декомпенсации процесса и развитию СД2. Однако и без развития СД инсулинорезистентность сама по себе ассоциируется с развитием ряда заболеваний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, приводящих в итоге к развитию инсульта, ишемической болезни сердца и пр.

Выводы

1. Использование ряда вирусных антигенов (HsAg, полиомиелита, паротита, кори) позволило выявить наличие пролонгированного клеточного иммунитета к антигенам вирусов паротита и кори у большинства больных СД, при этом у больных СД2 сенсibilизация лимфоцитов к вирусным антигенам выявлялась после ингибции функциональной активности ПГСК.

2. Выявлена конкордантность характера ответа лимфоцитов на антигены вирусов семейства Paramyxoviridae и инсулин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асфандиярова Н. С., Колчева Н. Г., Шатрова И. В. // Тер. арх. — 1999. — № 12. — С. 49–52.
2. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 78–86.
4. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7–18.
5. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М., 1998.
6. Демидова Т. Ю., Аметов А. С. // Рус. мед. журн. — 1998. — № 12. — С. 757–758.

7. Dhurandhar N. V., Atkinson R. L. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. — 2000. — Vol. 7. — P. 247–251.
8. Gans H., Yasukawa L., Rinki M. et al. // J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 184. — P. 817–826.
9. Geme J. W. Jr., Yamauchi T., Eisenklam E. J. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1975. — Vol. 101. — P. 253–263.
10. Goodwin G. S., Bankhurst A. D., Messner R. P. // J. Exp. Med. — 1977. — Vol. 146. — P. 1719–1734.
11. Griffin D. E., Ward B. J., Esolen L. M. // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 170. — Suppl. 1. — P. S24.
12. Hyoty H., Taylor K. W. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 1353–1361.
13. Ilonen J., Salmi A., Penttinen K., Herva E. // Acta Pathol. Microbiol. Scand. — 1981. — Vol. 89. — P. 303–309.
14. Markowitz L. E., Preblud S. R., Fine P. E. M., Orenstein W. A. // Pediatr. Infect. Dis. — 1990. — Vol. 9. — P. 101–110.
15. Nanan R., Rauch A., Kampgen E. et al. // J. Gen. Virol. — 2000. — Vol. 81. — P. 1313–1319.
16. Ovsyannikova I. G., Dhiman N., Jacobson R. M. et al. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2003. — Vol. 10. — P. 411–416.
17. Roberts B. W., Cech I. // South. Med. J. — 2005. — Vol. 98. — P. 686–692.
18. Strauss J. H., Strauss E. G. Viruses and Human Disease. — London, 2002.
19. Ward B. J., Boulianne N., Ratnam S. et al. // J. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 172. — P. 1591.
20. Yuhua Sun, Weidong Pei, Yongjian Wu, Yuejin Yang. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 435–436.

Поступила 18.01.06

© А. П. Аверьянов, 2006

УДК 616-056.52-053.2-092:612.8]-07

А. П. Аверьянов

ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ И ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Кафедра пропедевтики детских болезней (зав. — проф. Н. В. Болотова) Саратовского государственного медицинского университета

Изучали состояние вегетативной нервной системы и адаптационных механизмов, связанных с нейровегетативной регуляцией сердечного ритма, у детей с ожирением. В исследовании участвовали 187 детей 6–16 лет с экзогенно-конституциональным (68 детей), дисцефальным (20 детей) ожирением и гипоталамическим пубертатным синдромом (99 детей), не получавших терапии. Исследование проводили с помощью автоматизированного анализа (статистического, спектрального) вариабельности сердечного ритма. Для оценки степени напряжения адаптационных механизмов рассчитывали показатель активности регуляторных систем. Результаты сопоставляли с данными 107 практически здоровых детей, подобранных по полу и возрасту. У 38,7% детей с ожирением в пубертате отмечено усиление активности подкорковых нервных центров с преобладанием симпатических влияний. Состояние процессов адаптации у 31,1% детей 6–10 лет и 29,5% детей 11–16 лет с ожирением расценивалось как выраженное функциональное напряжение, перенапряжение и истощение регуляторных систем.

Ключевые слова: дети, ожирение, вариабельность сердечного ритма, вегетативный гомеостаз, адаптация.

The autonomic nervous system and the adaptive mechanisms associated with neuroautonomic cardiac rhythm regulation were studied in obese children. The study covered 187 untreated children aged 6–16 years who had exogenous constitutional ($n = 68$), diencephalic ($n = 20$) obesity and hypothalamic puberty syndrome ($n = 99$). The study was conducted by computer-aided (statistic, spectral) analysis of cardiac rhythm variability. The regulatory system activity index was calculated to assess the tension of adaptive mechanisms. The results were compared with those obtained in 107 apparently healthy children matched by gender and age. The enhanced activity of subcortical nerve centers with a predominance of sympathetic effects was observed in 38.7% of children with puberty obesity. The state of adaptive processes was regarded as a pronounced functional strain, overstrain, and exhaustion of regulatory systems in 31.1% of 6–10-year-old children and 29.5% of 11–16-year-old ones with obesity.

Key words: children, obesity, cardiac rhythm variability, autonomic homeostasis, adaptation.

Концепция гомеостаза в настоящее время играет важную роль при анализе жизненных процессов на разных уровнях биологических систем [3, 5, 10]. Гомеостатические свойства целостного организма являются результатом одновременного действия многих сложно организованных регуляторных механизмов, среди которых одно из важных мест занимает вегетативная регуляция, обеспечивающая

постоянство уровней обмена веществ и энергии в организме, отдельных органах и тканях [2].

Ведущая роль в развитии ожирения и нарушений углеводного и липидного обмена принадлежит нарушениям взаимосвязей в системе регуляции энергетического гомеостаза [6, 14], где центральным интегрирующим органом являются гипоталамус и подкорковые центры, а одним из основных

Таблица 1
Распределение детей с ожирением по возрасту и полу

Возраст, годы	Оба пола	Девочки	Мальчики
6—10 ($8,7 \pm 1,6$)	45	19	26
11—16 ($14,1 \pm 1,5$)	142	45	97

Примечание. В скобках — средний возраст.

эффекторных звеньев — вегетативная нервная система. В связи со сказанным выше представляется важным решить следующие задачи: во-первых, определить состояние вегетативной нервной системы и характер нарушений вегетативной регуляции у детей с ожирением, тем более что данные литературы по этому вопросу малочисленны, противоречивы и получены только при обследовании подростков старше 15 лет [9, 15]; во-вторых, определить степень напряжения регуляторных систем организма у данной группы пациентов.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 187 детей в возрасте 6—16 лет с ожирением (табл. 1), впервые проходивших обследование в условиях стационара, не получавших терапии по поводу ожирения и не принимавших лекарственных препаратов как минимум за 2 мес и более до госпитализации. Наличие ожирения определялось по показателям индекса массы тела (ИМТ), превышающим предельные значения по данным Т. Cole и соавт. [11]. В качестве показателя, характеризующего степень избыточности жировой ткани в абдоминальной области, измеряли окружность талии (ОТ) с последующим нормированием по росту ($ОТ_n = ОТ/рост$). В результате клинического обследования установлены диагнозы в соответствии с классификацией Ю. А. Князева (1982): экзогенно-конституциональное ожирение (68 детей), гипоталамический пубертатный синдром (99 детей), диэнцефальное ожирение (20 детей). В исследование не включались дети с острой инфекционной патологией, обострением хронических заболеваний, пациентами с синдромом/болезнью Кушинга, наследственными генетическими синдромами, ассоциированными с ожирением (синдром Прадера—Вилли, Барде—Бидля, Беквита—Видемана и др.).

Состояние управляющего звена вегетативного гомеостаза оценивали с помощью методик анализа ритма сердца, являющегося интегральным показателем состояния не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма в целом [13]. Ритмокардиографическое исследование (РКГ) проводили в дневные часы (10.00—12.00), в покое с регистрацией не менее 300 кардиоинтервалов (более 2,5 мин). В день регистрации исключались инвазивные методы обследования и терапевтические вмешательства. Запись кардиоинтервалов осуществляли на цифровом аппаратном комплексе VDC-201 ("Волготех", Россия). Рассчитывали стандартные статистические показатели: среднее значение длительности кардиоинтервалов (М), среднеквадратичное отклонение (СКО), коэффициент вариации (КВ). Исходный вегетативный тонус (ИВТ)

определяли по значениям индекса напряжения (ИН) в соответствии с критериями М. Б. Кубергера [4]. При спектральном анализе ряда кардиоинтервалов выделяли 3 периодические составляющие ритма в частотных диапазонах: 0,15—0,4 Гц (высокочастотные, дыхательные волны — ДВ), 0,04—0,15 Гц (низкочастотные, медленные волны 1-го порядка — МВ1), ниже 0,04 Гц (очень низкочастотные, медленные волны 2-го порядка — МВ2). Спектральную мощность вычисляли при помощи окна Хемминга и алгоритма быстрого преобразования Фурье [7, 12]. В табличных данных мощность (σ) отдельных компонентов спектра представлена в абсолютных (мс) и относительных (% от общей мощности спектра) величинах. Рассчитывали индекс централизации (ИЦ): $ИЦ = (\sigma_{МВ1} + \sigma_{МВ2}) / \sigma_{ДВ}$. Для дифференцированной оценки различных степеней напряжения регуляторных систем рассчитывали комплексный показатель активности регуляторных систем (ПАРС), учитывающий статистические показатели и данные спектрального анализа ритма сердца [3]: 1) суммарный эффект регуляции по показателю М ряда кардиоинтервалов; 2) суммарную активность регуляторных механизмов по значениям СКО; 3) суммарную активность симпатического отдела вегетативной нервной системы по ИН; 4) активность вазомоторного центра, регулирующего сосудистый тонус, по мощности $\sigma_{МВ1}$; 5) активность сердечно-сосудистого подкоркового нервного центра (ПНЦ) или надсегментарных уровней регуляции по $\sigma_{МВ2}$. Для каждого из используемых показателей на основании показателей контрольной группы выделялась зона нормы в пределах ошибки средней ($M \pm m$) (0 баллов). В пределах $M \pm SD$ выделялась зона умеренных отклонений ("+" или "-" 1 балл). Если значение показателя выходило за пределы $M \pm 2SD$, диагностировались выраженные отклонения от нормы (± 2 балла). По сумме баллов (абсолютных значений, без учета знака) определяли величину ПАРС и формировали заключение о состоянии регуляторных механизмов.

Анализ результатов РКГ проводили отдельно в группах детей: 1) 6—10 лет (стадия пубертата I по Таннеру — у 39 детей, стадия II — у 6 детей) и 2) 11—16 лет (стадия I — у 11 детей, пубертат II—IV стадии по Таннеру — у 131 ребенка). В качестве референтных значений использовали показатели 107 практически здоровых детей 6—16 лет с нормаль-

Таблица 2
Показатели статистического анализа РКГ у обследованных детей

Группа детей	М, с	СКО, мс	КВ
6—10 лет:			
с ожирением ($n = 45$)	$0,75 \pm 0,10$	$58,1 \pm 26,7$	$7,50 \pm 2,92$
контрольная ($n = 35$)	$0,69 \pm 0,09$	$58,2 \pm 33,4$	$7,84 \pm 3,08$
p	0,011	нд	нд
11—16 лет:			
с ожирением ($n = 142$)	$0,80 \pm 0,11$	$50,1 \pm 22,8$	$6,04 \pm 2,43$
контрольная ($n = 72$)	$0,75 \pm 0,09$	$55,8 \pm 21,6$	$7,33 \pm 2,63$
p	0,0004	0,04	0,0004

Примечание. нд — различия недостоверны.

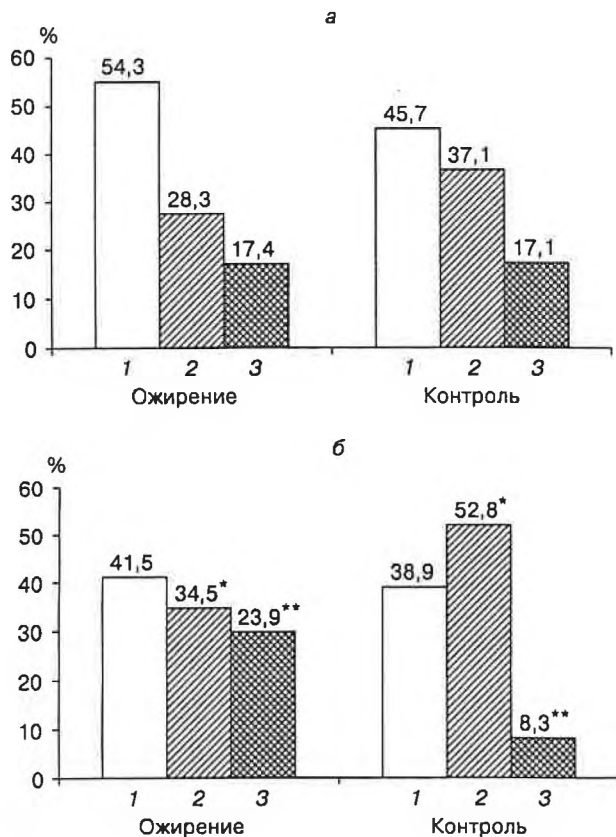


Рис. 1. Распределение типов вегетативного тонуса у детей 6—10 (а) и 11—16 (б) лет.

1 — ваготония; 2 — эйтония; 3 — симпатикотония. * — $p = 0,01$; ** — $p = 0,007$.

ными значениями ИМТ, подобранных по полу и возрасту (контрольная группа).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ "XLStatistics" (R. Сагг, 1998). В случаях распределения, близкого к нормальному, количественные показатели представляли в виде средних значений $M \pm SD$ (стандартное отклонение), а их сравнение осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, данные приводили в виде медианы (Me) с указанием 25 и 75 перцентилей, а их различия определялись по критерию U Манна—Уитни. Взаимосвязь ИМТ, OT_n и показателей variability ритма сердца определяли с помощью коэффициента корреляции r Пирсона и дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе показателей статистического анализа ритмограмм у детей 6—10 лет с наличием ожирения выявлено достоверное увеличение M (уменьшение частоты сердечных сокращений — ЧСС) по сравнению с данными контрольной группы (табл. 2). Показатели общей variability сердечного ритма (СКО, КВ) не имели достоверных различий, что свидетельствовало о нормальной активности автономного контура регуляции

ритма, включающего ядра $n. vagus$ продолговатого мозга, в условиях покоя. У детей 11—16 лет с ожирением также отмечено увеличение M по сравнению с контролем. Показатели variability ритма были достоверно меньшими, чем у детей с нормальной массой тела, что указывало на уменьшение активности автономного контура регуляции в покое, хотя средние значения СКО и КВ все еще находились в пределах возрастной нормы.

Выявленная тенденция к урежению ЧСС, возможно, является отражением пониженного уровня энергетического обмена, опосредуемого гуморальным каналом. Для уточнения роли тонуса блуждающего нерва в уменьшении ЧСС, а также активности отделов вегетативной нервной системы в уменьшении variability ритма сердца проводилась оценка исходного вегетативного тонуса по значениям ИН.

У детей 6—10 лет распределение типов ИВТ соответствовало таковому в контрольной группе (рис. 1) с преобладанием ваготонии в соответствии с возрастной нормой и незначительной долей симпатикотонии. В пубертате у детей с ожирением достоверно чаще по сравнению с контролем отмечалась симпатикотония и значительно реже — эйтония при примерно равных пропорциях ваготонического тонуса. Таким образом, у детей 11—16 лет с ожирением отмечена явная тенденция к повышению тонуса симпатической нервной системы.

Сопоставление абсолютных значений ИН у детей с ожирением не позволило установить значимых различий с контролем в обеих возрастных группах (табл. 3). Наряду с особенностями распределения ИВТ это указывает на незначительный вклад либо отсутствие влияния вегетативной нервной системы на относительное урежение сердечного ритма при ожирении.

Возрастание симпатической активности у детей с ожирением в пубертате требовало уточнения состояния вышестоящих регуляторных систем. С целью определения степени напряжения центральных регуляторных механизмов проводился спектральный анализ сердечного ритма. Активность ПНЦ определяли по критериям Р. М. Баевского и соавт. [2]. Абсолютные значения спектральной мощности отдельных периодических составляющих сердечного ритма у детей с ожирением практически не отличались от данных контрольной группы как среди младших школьников, так и в пубертатном возрасте (табл. 4). Не выявлено также достоверных различий в относительном вкладе ды-

Таблица 3

Показатели ИН у обследованных детей

Группа детей	ИН, усл. ед.
6—10 лет:	
с ожирением ($n = 45$)	27,6 (18,5; 59,1)
контрольная ($n = 35$)	32,9 (19,1; 70,5)
11—16 лет:	
с ожирением ($n = 142$)	39,9 (20,3; 72,7)
контрольная ($n = 72$)	34,8 (19,2; 52,6)

Примечание. Показатели даны в виде медианы с указанием квартилей (Q1; Q3).

Таблица 4

Показатели спектральной мощности периодических составляющих сердечного ритма у обследованных детей ($M \pm SD$)

Группа детей	$\sigma_{ДВ}$, мс	$\sigma_{МВ1}$, мс	$\sigma_{МВ2}$, мс	$\sigma_{ДВ}$, %	$\sigma_{МВ1}$, %	$\sigma_{МВ2}$, %
6—10 лет:						
с ожирением ($n = 45$)	$56,1 \pm 28,2$	$40,0 \pm 18,0$	$38,0 \pm 20,1$	$41,5 \pm 6,1$	$29,8 \pm 3,3$	$28,7 \pm 4,6$
контрольная ($n = 35$)	$56,2 \pm 29,4$	$35,3 \pm 15,5$	$35,0 \pm 16,5$	$43,6 \pm 7,8$	$28,5 \pm 4,3$	$28,0 \pm 4,4$
11—16 лет:						
с ожирением ($n = 142$)	$46,0 \pm 25,5$	$32,8 \pm 16,4$	$31,7 \pm 17,1$	$41,2 \pm 8,2$	$30,2 \pm 4,3$	$28,6 \pm 5,4$
контрольная ($n = 72$)	$51,0 \pm 23,5$	$37,6 \pm 16,6$	$36,4 \pm 17,9$	$40,7 \pm 8,2$	$30,4 \pm 4,2$	$28,9 \pm 5,4$

хательных и медленно-волновых колебаний в общую изменчивость ритма. Однако при анализе активности ПНЦ, учитывающем изменчивость медленных колебаний ритма в зависимости от значенности мощности ДВ, у детей 11—16 лет с ожирением значительно чаще, чем в контрольной группе, выявлялось усиление активности ПНЦ и реже — их нормальная активность (рис. 2). Более чем у 1/3 (38,7%) детей 11—16 лет с ожирением отмечена активация высших регуляторных механизмов, что свидетельствует о напряжении адаптационных систем. Умеренное ослабление активности ПНЦ отмечалось с одинаковой частотой у детей с ожирением и без него в обеих возрастных группах.

В большинстве случаев возрастание активности ПНЦ может обеспечить адаптацию сердечно-сосудистой системы и организма в целом к изменчив-

шимся условиям функционирования, однако при прогрессировании патологического процесса, постоянном напряжении регуляторных систем могут наступить перенапряжение и срыв адаптации. Степень напряжения регуляторных систем оценивали по значениям ПАРС (в баллах):

1—2 — норма (оптимальный уровень функционирования регуляторных систем),

3—4 — умеренное функциональное напряжение,

5—6 — выраженное функциональное напряжение,

7—8 — перенапряжение регуляторных механизмов,

9—10 — истощение регуляторных систем, срыв адаптации.

У детей с ожирением в обеих возрастных группах отмечено значимое преобладание значений

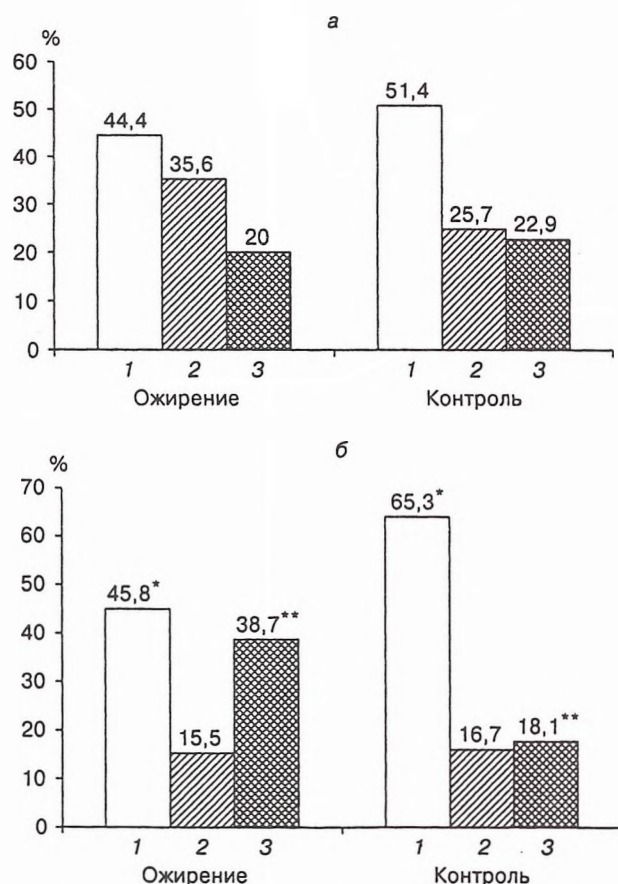


Рис. 2. Распределение вариантов активности ПНЦ у детей 6—10 (а) и 11—16 (б) лет.

1 — нормальная активность; 2 — ослабление; 3 — усиление. * — $p = 0,01$; ** — $p = 0,002$.

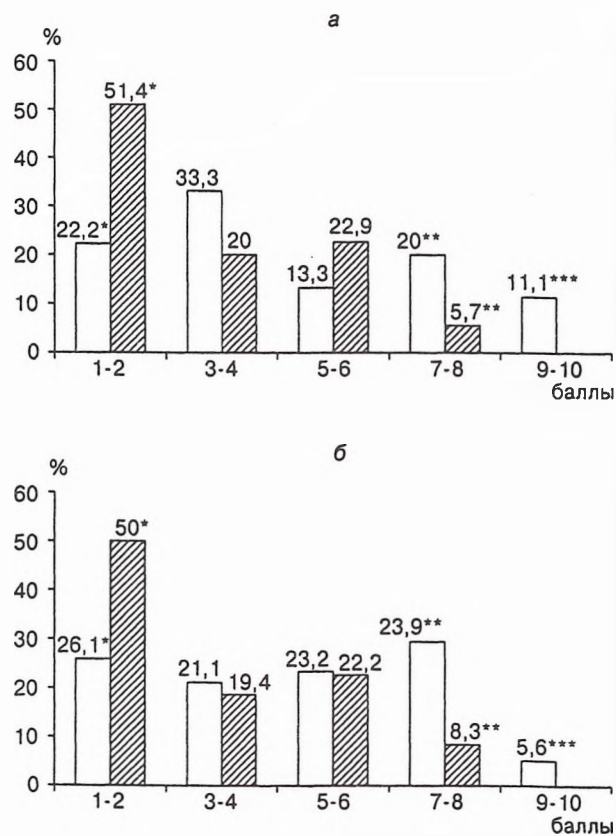


Рис. 3. Распределение показателей ПАРС у детей 6—10 (а) и 11—16 (б) лет.

Светлые столбики — дети с ожирением; со штриховкой — дети контрольной группы. а: * — $p = 0,012$; ** — $p = 0,007$; *** — $p = 0,048$; б: * — $p = 0,013$; ** — $p = 0,007$; *** — $p = 0,044$.

Таблица 5

Взаимосвязи показателей избыточной массы тела с параметрами РКГ у детей с ожирением

Показатель	Дети 6—10 лет		Дети 11—16 лет			
			девочки		мальчики	
	ИМТ	ОТ _н	ИМТ	ОТ _н	ИМТ	ОТ _н
СКО	-0,34 (0,013)	-0,44 (0,003)	-0,28 (0,033)			-0,29 (0,005)
КВ	-0,37 (0,007)	-0,44 (0,003)			-0,25 (0,01)	-0,29 (0,005)
σДВ	-0,36 (0,01)	-0,43 (0,003)	-0,27 (0,039)			-0,27 (0,007)
ИЦ	0,48 (0,0006)	0,54 (0,0002)	0,27 (0,034)			
ИН		0,39 (0,008)		0,33 (0,04)		0,32 (0,002)

Примечание. В скобках — показатели достоверности взаимосвязей (*p*).

ПАРС, превышающих 6 баллов, по сравнению с детьми контрольной группы ($p = 0,007$ для значений ПАРС 7—8 баллов и $p = 0,045$ для значений 9—10 баллов) (рис. 3). Более 30% детей с ожирением имели неудовлетворительную адаптацию (7—8 баллов) и срыв адаптации (9—10 баллов). Значения ПАРС 7—8 баллов выявлены лишь у 6—8% практически здоровых детей, значений 9—10 баллов не отмечено. Значения ПАРС до 2 баллов, соответствующие оптимальному уровню функционирования регуляторных систем, у детей с ожирением отмечались в 22,2—26,1% случаев, т. е. в 2 раза реже, чем в контроле ($p = 0,012$, $p = 0,013$). Тем не менее эта часть детей, а также дети с умеренным функциональным напряжением регуляторных систем (3—4 балла), демонстрирующие оптимальную и удовлетворительную адаптацию на уровне организма, имеют, по-видимому, лучший прогноз в плане предотвращения прогрессирования ожирения и развития его осложнений.

При изучении характера взаимосвязи избыточной массы тела с определенными изменениями параметров, описывающих состояние регуляторных механизмов сердечной деятельности и организма в целом, выявлено, что показатель ИМТ, являющийся мерой избытка массы тела при ожирении, отрицательно коррелировал со значениями СКО, КВ и σДВ, характеризующими общую вариабельность ритма и активность автономного контура регуляции (табл. 5). Отмечена положительная связь ИМТ с ИЦ, интегрально отражающим степень централизации регуляторных систем. Показатель ОТ_н также был отрицательно связан с СКО, КВ и σДВ и положительно — с ИЦ. Помимо этого, выявлена прямая связь ОТ_н с ИН, характеризующим напряжение симпатического отдела вегетативной нервной системы, и обратная связь ОТ_н со средним значением длительности RR-интервалов. Больше число взаимосвязей показателей РКГ с ИМТ у девочек пубертатного возраста и большее число корреляций показателей РКГ с ОТ_н у мальчиков отражает, по-видимому, особенности полового диморфизма в телосложении. У девочек основным показателем степени избыточности жировой массы является ИМТ при сохранении в большинстве случаев гиноидных пропорций. У мальчиков в пубертате ожирение точнее характеризуется показателем ОТ при значительной частоте абдоминального распре-

деления жировой массы, тогда как нарастание ИМТ в значительной мере зависит от увеличения мышечной и костной массы [1]. Учитывая выявленные умеренные или средние по силе корреляции, можно говорить о наличии взаимосвязи избыточной массы жировой ткани с изменениями в системе регуляции сердечного ритма. Большая масса тела у детей с ожирением, как правило, ассоциируется со снижением активности автономного контура и ослаблением вагусной регуляции, а также с усилением симпатических влияний и активацией ПНЦ, что отражает состояние напряжения адаптационных механизмов целого организма. Выявленные изменения в системе регуляции вегетативного баланса были более выражены у детей на фоне пубертата, когда прогрессирование ожирения приводит к развитию метаболических и начальных стадий сердечно-сосудистых осложнений [8]. Повышение симпатического тонуса и активности ПНЦ при ожирении может быть обусловлено усилением продукции лептина избыточной массой висцеральной жировой ткани. В свою очередь нарушение рецепции лептина и/или нарушение нейроэндокринных взаимосвязей в гипоталамусе, лежащих в основе развития и прогрессирования ожирения, могут приводить к дизрегуляции на уровне гипоталамических и подкорковых центров.

Выводы

1. У 38,7% детей в возрасте 11—16 лет с ожирением отмечается подавление активности автономного контура регуляции сердечного ритма и нарастание симпатических влияний, связанных с усилением активности ПНЦ.
2. У 31,1% детей 6—10 лет и 29,5% детей 11—16 лет при наличии ожирения установлено выраженное напряжение и перенапряжение регуляторных механизмов (ПАРС > 6 баллов), что свидетельствует об истощении функциональных резервов, нарушении и срыве адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А. П., Болотова Н. В., Дронова Е. Г. // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С. 66—69.
2. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. — М., 1984.
3. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М., 1997.

4. Белоконов Н. А., Кубергер М. Б. Заболевания сердца и сосудов у детей. — М., 1987. — Т. 1. — С. 94—99.
5. Васенко Ю. Ю., Генне Н. А., Глазачев О. С. и др. // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 3. — С. 23—27.
6. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Т. 2: Основы патохимии. — СПб., 2000. — С. 184—199.
7. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Шатило Т. В., Короткая Е. В. // Физиол. человека. — 1991. — Т. 17, № 2. — С. 31—39.
8. Соболева М. К., Чупрова А. В., Нефедова Ж. В. и др. // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 23—28.
9. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Бельгов А. Ю., Чернова Л. А. Ожирение у подростков. — СПб., 2003.
10. Ямпольская Ю. А. // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 9—11.
11. Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320. — P. 1240—1243.
12. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 334—381.
13. Neijens H. J. // Lung. — 1990. — Vol. 168. — P. 268—277.
14. Seeley R. J., Schwartz M. W. // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 88. — Suppl. 428. — P. 58—61.
15. Vaz M., Jennings G., Turner A. et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 3423—3429.

Поступила 04.10.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.056-52+616.366-003.7]-06:616-008.9-055.2-074

Н. А. Поляруш¹, И. В. Дворяшина¹, А. А. Мочалов², И. В. Феликсова²

ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ЛИПЕМИЯ И ИНСУЛИНЕМИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

¹Северный государственный медицинский университет, ²МУЗ Первая городская клиническая больница, Архангельск

Определяли характер распределения жировой ткани в организме, выявляли изменения базальных и постпрандиальных уровней основных липидов и инсулина сыворотки крови у больных желчно-каменной болезнью (ЖКБ) женщин при ожирении и без него. Обследовано 95 женщин: 41 больная ЖКБ и ожирением, 20 пациенток с нормальным индексом массы тела и ЖКБ, 34 женщины с ожирением, но без ЖКБ. Характер распределения абдоминальной жировой ткани (АЖТ) определяли методом компьютерной томографии. Определяли уровни основных липидов и иммунореактивного инсулина (ИРИ) сыворотки в базальных условиях, а также через 3 и 9 ч после приема жировой эмульсии (130 г жира на 2 м² поверхности тела). У женщин с сочетанием ЖКБ и ожирения зарегистрировано достоверное преобладание площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ) на уровне желчного пузыря. Процентная доля ВЖТ от общей АЖТ в группах больных ЖКБ превышала таковую у лиц с ожирением без холелитиаза. В ходе пищевой жировой нагрузки наблюдались стойкая постпрандиальная гипертриглицеридемия и отсутствие увеличения уровней холестерина липопротеидов высокой плотности у женщин с ЖКБ независимо от наличия или отсутствия общего ожирения. В группе больных холелитиазом без признаков ожирения выявлены более высокие базальные концентрации ИРИ, отсутствовало достоверное повышение уровней ИРИ в ответ на прием жировой эмульсии.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, желчно-каменная болезнь, пищевая жировая нагрузка, дислипидемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность.

The authors studied the pattern of fatty tissue distribution in the body and revealed changes in the baseline and postprandial levels of serum lipids and insulin in females with cholelithiasis (CL) obese. Ninety-five females were examined. These included 41 patients with CL and obesity, 20 patients with the normal body mass index and CL, and 34 obese females without CL. The pattern of abdominal adipose tissue distribution was determined by computed tomography. The serum levels of major lipids and immunoreactive insulin (IRI) were measured at the baseline and 3 and 9 hours after administration of fat emulsion (130 g of fat per 2 m² of body surface).

There was a significant predominance of the area of visceral adipose tissue (VFT) at the level of the gallbladder. In the groups of CL patients, the percent of VFT of the total abdominal adipose tissue was higher than that in obese patients without CL. During a dietary fat load test, a persistent postprandial hypertriglyceridemia and no increases in the levels of high-density lipoprotein cholesterol were observed in CL female patients irrespective of whether systemic obesity was present or absent. In the group of CL patients without signs of obesity, there were high baseline concentrations of IRI and no significant increase in IRI levels in response to the administration of fat emulsion.

Key words: visceral obesity, cholelithiasis, dietary fat load, dyslipidemia, hyperinsulinemia, insulin resistance.

Несмотря на то что ожирение считается доказанным фактором риска холестерина холестерина холелитиаза, многие вопросы литогенеза при данной патологии остаются открытыми. Новый взгляд на проблему желчно-каменной болезни (ЖКБ) открывает высказанное предположение о наличии непосредственной связи метаболического инсулинорезистентного синдрома (МИС) при ожирении с развитием холелитиаза [5, 8].

Существует мнение о доминирующем влиянии на формирование холестерина холестерина холелитиаза гипертриглицеридемии в сочетании с гипоальфахолестеринемией [1, 3, 7, 10], т. е. варианта дислипидемий (ДЛП), типичного для МИС. Вместе с тем данные многочисленных работ, в

которых исследуются показатели липидного спектра крови в состоянии натощак при ЖКБ, крайне неоднозначны. Имеются противоречивые сообщения об уровнях базальной инсулинемии у больных холелитиазом [6, 9]. До настоящего времени не проводились исследования постпрандиальных изменений уровней липидемии и инсулина крови при ЖКБ.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении особенностей метаболических нарушений, включающих характер распределения жировой ткани (ЖТ) в организме, изменения базальных и постпрандиальных уровней основных липидов и инсулина сыворотки крови у больных ЖКБ женщин при ожирении и без него.

Материалы и методы

Обследовано 95 женщин, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа — 41 больная ЖКБ с ожирением различной степени выраженности (ИМТ $31,6 \pm 0,65$ кг/м²); 2-я группа — 20 больных ЖКБ с нормальной массой тела (ИМТ $22,3 \pm 0,34$ кг/м²); 3-я группа — 34 пациентки с избыточной массой тела или ожирением без признаков холелитиаза (ИМТ $32,9 \pm 0,95$ кг/м²). Средний возраст обследованных не различался достоверно во всех 3 перечисленных группах и составил $45,2 \pm 1,22$, $42,5 \pm 1,75$ и $41,9 \pm 1,65$ года соответственно.

С целью определения характера распределения абдоминальной АЖТ всем обследованным проводили компьютерную томографию (КТ) на томографе "Sitek-2000i" ("General Electric"). Сканирование выполняли на двух уровнях — между IV и V поясничным позвонком ($L_{IV}-L_V$) и на уровне расположения желчного пузыря. Определяли площади, занимаемые общей АЖТ (ОАЖТ), висцеральной и подкожной ЖТ (ВЖТ и ПЖТ). Рассчитывали относительную величину, характеризующую площадь, занимаемую ВЖТ, в сравнении с площадью ОАЖТ, по формуле

$$\text{Доля площади ВЖТ (в \%)} = \frac{\text{площадь ВЖТ (в см}^2\text{)}}{\text{площадь ОАЖТ (в см}^2\text{)}} \cdot 100\%.$$

Применена методика стандартной пищевой жировой нагрузки (ПЖН, Patsch J. R., 1992) с забором крови из локтевой вены натощак, а также через 3 и 9 ч после одномоментного приема жировой эмульсии (20% сливки из расчета 130 г жира на 2 м² поверхности тела). В ходе ПЖН определяли содержание основных липидов: общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и иммунореактивного инсулина (ИРИ) плазмы. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывался по формуле

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} \cdot 0,45.$$

Концентрацию ИРИ измеряли методом электрохимиолюминесцентного иммуноанализа на аппарате "Cobas mira plus" производства компании "Hoffman La Roche" (Швейцария) с помощью наборов антисывороток "ECLIA". Значения базальной концентрации ИРИ от 2,6 до 24,9 мкЕД/мл принимали за нормальные. Для косвенной оценки степени нарушения чувствительности тканей к инсулину рассчитывались индексы НОМА по формулам

$$\text{НОМА}_1 = \text{базальная концентрация ИРИ} \cdot \text{уровень глюкозы в состоянии натощак} / 22,5,$$

$$\text{НОМА}_2 = 20 \cdot \text{базальную концентрацию ИРИ} / \text{уровень глюкозы в состоянии натощак} - 3,5.$$

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6.0, StatSoft Inc.). Количественные данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$), использовали критерий χ^2 . Достоверность различий оценивали по t -критерию Стью-

дента для зависимых и независимых выборок, а также с помощью критерия Вилкоксона для зависимых выборок и двухвыборочным критерием Колмогорова—Смирнова для независимых выборок. Для всех видов анализа уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

До настоящего времени не проводили работ по изучению степени накопления и характера распределения ЖТ в организме больных ЖКБ с помощью КТ. Метод КТ позволяет визуализировать и измерить величину жировых депо различной локализации, в том числе АЖТ, как подкожной, так и висцеральной. В своем исследовании, кроме традиционного уровня $L_{IV}-L_V$, мы впервые использовали томографические срезы, полученные на уровне локализации желчного пузыря, которые определялись индивидуально в каждом конкретном случае (табл. 1). В результате у женщин 1-й группы было зарегистрировано достоверное ($p < 0,01$) преобладание площади ВЖТ на уровне расположения желчного пузыря по сравнению с остальными обследованными. Важно отметить, что на данном уровне не было обнаружено достоверных различий в величинах площадей ВЖТ между пациентками 2-й и 3-й групп. Кроме того, средние величины процентной доли площади ВЖТ от площади всей АЖТ у больных холелитиазом независимо от наличия или отсутствия ожирения превышали ($p < 0,001$) соответствующие показатели женщин 3-й группы. Причем эта закономерность наблюдалась на обоих исследованных уровнях, но была более заметной на уровне расположения желчного пузыря.

Таким образом, результаты КТ убедительно показали, что накопление АЖТ у больных холелитиазом независимо от массы тела обусловлено аккумуляцией жира преимущественно в висцеральных (оментальных и мезентериальных) депо внутри брюшной полости.

Таблица 1

Результаты определения величин площадей АЖТ с помощью КТ в обследованных группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
На уровне желчного пузыря:			
ОАЖТ, см	$408,6 \pm 20,31$	$292,1 \pm 15,23^*$	$342,6 \pm 19,23^*$
ВЖТ, см ²	$207,6 \pm 10,32$	$152,6 \pm 7,39^*$	$158,7 \pm 8,63^*$
ПЖТ, см ²	$201,0 \pm 10,58$	$159,4 \pm 8,92^{**}$	$189,7 \pm 11,93^{\circ}$
доля ВЖТ от ОАЖТ, %	$50,8 \pm 0,57$	$52,5 \pm 0,95$	$46,3 \pm 1,66^{***\infty}$
На уровне $L_{IV}-L_V$:			
ОАЖТ, см ²	$496,7 \pm 24,42$	$318,7 \pm 16,40^{**}$	$503,0 \pm 18,07^{\infty}$
ВЖТ, см ²	$162,6 \pm 9,48$	$108,6 \pm 6,10^*$	$135,1 \pm 8,67$
ПЖТ, см ²	$334,1 \pm 18,41$	$210,1 \pm 12,25^{**}$	$367,9 \pm 17,38^{\infty}$
доля ВЖТ от ОАЖТ, %	$32,5 \pm 1,51$	$34,4 \pm 1,31$	$27,7 \pm 1,65^{***\infty}$

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой; ° — $p < 0,05$, ∞ — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2

Результаты определения уровней (в ммоль/л) основных липидов сыворотки крови в состоянии натошак в обследованных группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ХС	$5,9 \pm 0,15$	$4,5 \pm 0,16^{**}$	$5,6 \pm 0,18^{\circ}$
ТГ	$1,7 \pm 0,08$	$1,4 \pm 0,11^{*}$	$1,6 \pm 0,09$
ХС ЛПВП	$0,8 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,05^{**}$
ХС ЛПНП	$4,3 \pm 0,14$	$2,9 \pm 0,15^{**}$	$3,8 \pm 0,17^{**}$

Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой; ° — $p < 0,001$ по сравнению со 2-й группой.

При исследовании липидного спектра сыворотки крови в состоянии натошак ДЛП того или иного типа были выявлены у 90 из 95 обследованных. При сравнении средних показателей базальных уровней основных липидов сыворотки (табл. 2) мы установили, что больные 1-й группы имели более высокие ($p < 0,05$) уровни ХС ЛПНП и более низкие уровни ХС ЛПВП ($p < 0,001$) по сравнению с больными 3-й группы. Средние значения триглицеридемии имели достоверные различия ($p < 0,05$) только между 1-й и 2-й группами, не различаясь с показателями больных 3-й группы.

Более яркую картину характера ДЛП продемонстрировал анализ индивидуальных фоновых показателей липидного спектра крови. При этом у женщин 1-й группы патологические изменения липидного спектра имели более выраженный характер по сравнению с больными 2-й и 3-й групп. Так, гипоальфахолестеринемия и повышенные концентрации ХС ЛПНП наблюдали у больных 1-й и 2-й групп достоверно чаще ($\chi^2 = 5,28$; $p < 0,05$ и $\chi^2 = 4,20$; $p < 0,05$ соответственно), чем у пациентов 3-й группы. Гиперхолестеринемия была выявлена у 75,6%, а гипертриглицеридемия — у 58,6% женщин 1-й группы.

Представляет интерес тот факт, что у большинства (75%) больных 2-й группы отмечалась гипоальфахолестеринемия, объяснить которую достаточно сложно. При анализе анамнестических данных мы выяснили, что 9 (45%) из 20 обследованных данной группы имели вредную привычку табакокурения (средняя продолжительность — $10,2 \pm 3,58$ года, количество выкуриваемых за сутки сигарет — $8,1 \pm 1,47$ штуки). Известно, что никотин способствует снижению в крови уровня антиатерогенных фракций липопротеидов, которыми и являются ЛПВП. Возможно, этим и объясняется выявленная у наших пациенток гипоальфахолестеринемия.

Высокая частота выявления гипоальфахолестеринемии у больных ЖКБ независимо от наличия или отсутствия у них ожирения согласуется с результатами ряда исследований [1, 3, 7, 10], в которых низкий уровень ХС ЛПВП ассоциируется с риском развития ЖКБ, однако чаще при сочетании с гипертриглицеридемией.

Большинство (83,3%) обследованных имели комбинированные варианты ДЛП. Причем наиболее часто отмечалось комбинированное нарушение липидного спектра, включавшее одновременное

наличие гиперхолестеринемии, повышенных уровней ТГ, ХС ЛПНП и гипоальфахолестеринемии. Среди больных 1-й группы указанный вариант ДЛП наблюдался примерно в 2 раза чаще (в 46,3% случаев) по сравнению с остальными обследованными — у 20 % больных 2-й группы ($\chi^2 = 3,97$, $p < 0,05$) и у 23,5% — 3-й группы ($\chi^2 = 4,20$, $p < 0,05$).

Обнаруженные изменения липидного спектра крови мы связываем с выявленным в организме больных ЖКБ избыточным накоплением ВЖТ, что было описано выше. При этом наличие высоких фоновых уровней холестериннесущих липопротеидных частиц может быть обусловлено повышенным содержанием их предшественников — липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и усиленным преобразованием ЛПОНП в ЛПНП вследствие снижения функциональной активности липопротеидлипазы в условиях инсулинорезистентности и сохраненной активности печеночной триглицеридлипазы. Другой причиной может быть снижение функции или уменьшение количества рецепторов к ЛПНП на мембранах гепатоцитов и нарушение элиминации из кровотока холестериннесущих частиц печенью. Кроме того, к гиперхолестеринемии может приводить и недостаточная скорость окисления ХС в желчные кислоты.

В последние годы многие исследователи придают большое значение изучению концентраций основных липидов, липопротеидов и гормонов, регулирующих липидный обмен не только в условиях натошак, но и при проведении специальных нагрузочных тестов, которые более точно отражают динамическое состояние метаболических процессов в постпрандиальном состоянии, в котором человек проводит большую часть своей жизни.

Уже сложилось представление об определенной реакции основных показателей липидного спектра сыворотки крови в ответ на ПЖН в группе здоровых лиц. Эта реакция характеризуется увеличением содержания ТГ через 3 ч и снижением их уровня до исходного и даже ниже через 9 ч после ПЖН, что говорит об активном липолизе триглицеридобогащенных частиц [2, 4]. Кроме того, наблюдается увеличение основного транспортного белка ЛПВП

Таблица 3

Результаты определения уровней (в ммоль/л) основных липидов сыворотки крови при проведении ПЖН в обследованных группах ($M \pm m$)

Группа	Час	ХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП
1-я	0	$5,5 \pm 0,29$	$1,6 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,08$	$3,9 \pm 0,29$
	3	$6,2 \pm 0,25$	$2,7 \pm 0,11^{\wedge\wedge}$	$0,7 \pm 0,04^{\wedge}$	$4,5 \pm 0,26$
	9	$5,7 \pm 0,24$	$2,4 \pm 0,16^{\wedge}$	$0,8 \pm 0,08$	$4,1 \pm 0,27$
2-я	0	$4,2 \pm 0,18^{**}$	$1,2 \pm 0,017$	$1,0 \pm 0,08$	$2,7 \pm 0,19^{**}$
	3	$5,2 \pm 0,15^{\wedge\wedge}$	$1,8 \pm 0,14^{\wedge\wedge}$	$0,8 \pm 0,07^{\wedge}$	$3,6 \pm 0,16^{\wedge\wedge}$
	9	$4,6 \pm 0,16^{**\wedge}$	$1,6 \pm 0,16^{\wedge}$	$0,8 \pm 0,07^{\wedge}$	$3,1 \pm 0,16^{\wedge\wedge}$
3-я	0	$5,8 \pm 0,28^{\circ\circ}$	$1,5 \pm 0,14$	$1,0 \pm 0,06$	$4,1 \pm 0,26^{\circ\circ}$
	3	$6,5 \pm 0,32^{\circ\wedge}$	$2,3 \pm 0,16^{\wedge\wedge}$	$0,9 \pm 0,06^{**}$	$4,5 \pm 0,32^{\circ}$
	9	$6,1 \pm 0,28^{\circ\circ}$	$1,7 \pm 0,15^{*}$	$0,9 \pm 0,07$	$4,4 \pm 0,27^{\circ\circ}$

Примечание. $\wedge$ — $p < 0,01$; $\wedge\wedge$ — $p < 0,001$ по сравнению с фоновым уровнем.

Таблица 4
Результаты исследования уровней ИРИ (в мкЕД/мл) при проведении ПЖН в обследованных группах ($M \pm m$)

Группа	ИРИ		
	0 ч	3 ч	9 ч
А	12,9 $\pm$ 2,74	14,4 $\pm$ 1,70	7,3 $\pm$ 1,14 [°]
В	6,1 $\pm$ 0,27 ^{**}	9,8 $\pm$ 0,89 ^{°°}	6,0 $\pm$ 0,07 [^]

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой А; ° — $p < 0,05$, °° — $p < 0,001$ по сравнению с фоновым уровнем; ^ — $p < 0,01$ по сравнению с уровнем 3-го часа.

— аполипопротеина А-1 через 3—9 ч после жировой нагрузки [2]. Данная ситуация характеризует высокую толерантность к ПЖН.

В нашем исследовании в ходе проведения ПЖН ни в одной из обследованных групп мы не встретили полностью адекватной реакции на прием экзогенного жира (табл. 3).

В группах больных ЖКБ как при наличии, так и при отсутствии признаков общего ожирения обнаружено нарушение толерантности к пищевому жиру, проявлявшееся длительной гипертриглицеридемией и отсутствием повышения уровня ХС ЛПВП в ходе исследования. У больных 2-й группы постпрандиальная липемия усугублялась нарастанием изменений в холестеринном пуле, что проявлялось достоверным ($p < 0,01$) повышением уровней общего ХС и ХС ЛПНП при выполнении ПЖН.

В 3-й группе у пациенток отсутствовал главный признак нарушения толерантности к экзогенному жиру — длительная постпрандиальная гипертриглицеридемия. Достоверных изменений концентрации ХС ЛПВП в данной группе зарегистрировано не было.

"Качественные" различия постпрандиальной липидемии между группами, а также обнаружение наиболее выраженных нарушений толерантности к пищевому жиру у лиц без признаков общего ожирения подтверждают концепцию особой метаболической значимости ВЖТ для развития ДЛП.

Наряду с изучением реакции со стороны основных липидов плазмы на прием пищевого жира мы впервые исследовали уровни ИРИ в ходе проведения ПЖН у больных ЖКБ. Для исключения известного влияния ожирения на уровни инсулинемии были сформированы группы женщин, масса тела которых приближалась к идеальной: из пациенток 2-й группы была сформирована группа А, которую составили 10 женщин, страдавших ЖКБ (ИМТ = $22,4 \pm 0,49$ кг/м²); дополнительно была сформирована группа сравнения (группа В), в которую вошли 13 здоровых женщин, также не имевших избыточной массы тела (ИМТ = $21,9 \pm 1,58$ кг/м²).

Практически у всех женщин групп А и В концентрации инсулина, определенные в базальном состоянии, находились в пределах допустимых нормальных значений. Только у 1 пациентки из группы А была выявлена базальная гиперинсулинемия — 31,25 мкЕД/мл. При анализе средних значений уровней ИРИ, определенных в состоянии натощак, мы установили, что, несмотря на отсутствие абсолютной гиперинсулинемии, базальные

уровни ИРИ у пациенток в группе А были выше ($p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 4).

Следует отметить, что все пациентки с ЖКБ имели признаки преимущественного накопления ЖТ в висцеральных интраабдоминальных депо, доказанные методом КТ. Мы полагаем, что именно с висцеральным перераспределением ЖТ могли быть связаны более высокие показатели базальной инсулинемии у этих больных.

При расчете глюкозоинсулиновых индексов НОМА было установлено, что в группе больных холелитиазом средние величины индекса НОМА₁, характеризующего выраженность тканевой инсулин-резистентности, были выше ($p < 0,01$), чем в группе здоровых лиц ($3,8 \pm 0,73$ и $1,1 \pm 0,06$ соответственно), а индекса НОМА₂, отражающего степень секреторной недостаточности β -клеток поджелудочной железы — ниже ($p < 0,001$), чем в группе сравнения ($155,6 \pm 20,13$ и $393,3 \pm 11,7$ соответственно), что косвенно свидетельствует о наличии инсулинрезистентного состояния у больных ЖКБ даже при отсутствии общего ожирения.

Выявленная реакция ИРИ на прием жировой эмульсии у здоровых лиц характеризовалась подъемом уровней ИРИ к 3-му часу исследования ($p < 0,001$) и своевременной "нормализацией" инсулинемии к 9-му часу. У больных холелитиазом через 3 ч после приема жировой эмульсии не происходило достоверного повышения концентрации ИРИ, но к 9-му часу исследования уровень ИРИ значительно снижался, что мы связываем с сохраненной реакцией организма на состояние голода. Отмеченное отсутствие повышения уровней ИРИ после приема жировой эмульсии совпадает с концепцией феномена "липотоксичности" (Sako Y. и соавт., 1998), когда хроническое наличие избытка свободных жирных кислот и триглицеридобогащенных липопротеидных частиц при сохраненной способности к липолизу в условиях висцерального ожирения и инсулинорезистентности приводит к подавлению секреции инсулина и даже угнетает синтез проинсулина в β -клетках островкового аппарата поджелудочной железы в постпрандиальном состоянии.

Выводы

1. Методом КТ у женщин, страдающих холелитиазом, как при ожирении, так и без него обнаружено нарушение распределения ЖТ с преимущественной аккумуляцией жира в висцеральных интраабдоминальных жировых депо.

2. Выявлено нарушение толерантности к пищевому жиру, проявляющееся длительной постпрандиальной гипертриглицеридемией и отсутствием увеличения уровней ХС ЛПВП, у больных ЖКБ женщин независимо от наличия или отсутствия общего ожирения.

3. Установлено, что у женщин с нормальной массой тела, страдающих холелитиазом, имеют место относительная базальная гиперинсулинемия, косвенные признаки инсулинорезистентного состояния, а также нарушение инсулиновой реакции на прием экзогенного жира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. — М., 2002.
2. Щукина Г. Н. Толерантность к пищевой нагрузке у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
3. Acalovschi M. V., Blendea D., Pascu M. et al. // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, N 1. — P. 127—131.
4. Akanji A. O., Nzegwu A. A., Olu Agbedana E. // Br. J. Nutr. — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 153—162.
5. Diehl A. K. // Hepatology. — 2000. — Vol. 31, N 2. — P. 528—530.
6. Dubrac S., Parquet M., Blouquit Y. et al. // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 5. — P. 550—557.
7. Petitti D. B., Friedman G. D., Klatsky A. L. // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 304. — P. 1396—1398.
8. Petroni M. L. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14, N2. — P. 48—50.
9. Ruhl C. E., Everhart J. E. // Hepatology. — 2001. — Vol. 34, N 5. — P. 877—883.
10. Thijs C., Knipschild P., Brombacher P. // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99. — P. 843—854.

Поступила 20.01.06

© Э. П. КАСАТКИНА, 2006

УДК 616-008.921.5-008.64-084

Э. П. Касаткина

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТИРЕОДОЛОГИИ: ПРОФИЛАКТИКА ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО, Москва

Медицинская общественность нашей страны чрезвычайно озабочена значительным ухудшением состояния здоровья, снижением интеллектуального потенциала населения и низким уровнем рождаемости в России. Безусловно, данное обстоятельство не может не отразиться на социальном и духовном развитии общества и на состоянии демографической ситуации в стране. Как правило, ухудшение состояния здоровья объясняют снижением в последние десятилетия социального уровня и качества жизни значительной прослойки населения нашей страны. С этим нельзя не согласиться. В то же время следует признать, что в эти же годы в России резко ухудшилась ситуация с эндемическим зобом: практически вся территория страны в настоящее время является эндемичной по зобу [2].

Факт возможного снижения у части населения функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ) в подобных регионах (на фоне дефицита йода и особенно при сочетании с высоким уровнем других стромогенов) доказан. В этой ситуации на фоне возникшей гипотироксинемии формируются йоддефицитные заболевания (ЙДЗ), четко ассоциированные с зобной эндемией. В связи с тем что спектр действия тиреоидных гормонов (ТГ) очень широк, становится понятным многообразие форм заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с зобной эндемией. Самым тяжелым социально значимым последствием ЙДЗ, как известно, является снижение интеллектуального потенциала населения.

Из вышесказанного следует, что ЙДЗ являются значительным дополнительным фактором, отрицательно влияющим на состояние здоровья населения и реально усугубляющим те проблемы, которые беспокоят наше общество. К этим проблемам можно отнести демографическую ситуацию в стране, ухудшение по многим параметрам состояния здоровья населения, прежде всего детей и подростков, и очень опасную тенденцию к росту числа детей, неспособных к обучению в рамках школьной программы, и как следствие неблагоприятный про-

гноз экономического развития и духовного роста общества.

В связи с этим проблема ликвидации зобной эндемии, и прежде всего ликвидации йодного дефицита как основной причины формирования зобной эндемии, безусловно, должна быть в настоящее время приоритетным направлением в медицине. Данные литературы и результаты наших исследований позволяют заключить, что адекватная йодная профилактика позволит значительно повысить интеллектуальный потенциал нации, рождаемость в стране и уровень состояния здоровья населения [3, 5, 6].

В нашей стране система йодной профилактики, разрушенная в 70-х годах прошлого столетия, вновь возобновляется. К сожалению, эффективность профилактических мероприятий в большинстве регионов неудовлетворительна. Безусловно, очень важная причина подобного явления — отсутствие целого ряда нормативных документов и в первую очередь — Федеральной программы йодной профилактики. Однако хотелось бы обратить внимание эндокринологов и на другие проблемы, решение которых позволит улучшить качество проводимых мероприятий и ускорит процесс ликвидации социально значимых ЙДЗ.

В первую очередь, на наш взгляд, следует пересмотреть и принять согласованное решение по поводу расширения групп лиц с высоким риском развития ЙДЗ и нормативов потребления йода в данных группах. Традиционно к подобным группам населения относят беременных, кормящих женщин и детей.

Известно, что во время беременности потребность в ТГ и, следовательно, в йоде у женщин значительно возрастает. Причин, вызывающих повышенную потребность в ТГ у беременной, несколько, основными из них являются необходимость обеспечения высокого уровня обменных процессов беременной, нормального течения беременности, трансплацентарного транспорта ТГ в количествах, достаточных для нормального развития плода. Из-

вестно, что потребность в ТГ и у ребенка в период внутриутробной жизни также очень высока. В I триместре беременности, когда ЩЖ еще не функционирует, адекватный уровень ТГ обеспечивают исключительно материнские гормоны, и только во второй половине беременности ЩЖ плода способна синтезировать достаточное количество собственных гормонов. ТГ матери в этот период беременности играют вспомогательную роль. Следовательно, на протяжении всей беременности ТГ матери оказывают существенное влияние на формирование ребенка и особенно его ЦНС. Так, в первой половине беременности формируются церебральные структуры, обеспечивающие возможность интеллектуального развития ребенка, во второй происходит миелинизация нервных волокон, обеспечивающая развитие ассоциативных связей и, следовательно, возможность абстрактного мышления.

Таким образом, некомпенсируемое снижение уровня ТГ во время беременности грозит, как известно самой женщине утяжелением течения беременности и родов, а ее потомству — ухудшением интеллектуальных способностей. В связи с этим беременные признаны группой высокого риска по формированию наиболее тяжелых ЙДЗ. Нормативы потребления йода в этой группе населения определены как 200—220 мкг/сут.

Следующей группой высокого риска по формированию ЙДЗ являются кормящие женщины. Грудное молоко матери — единственный источник йода для младенца. Учитывая данное обстоятельство, кормящим женщинам рекомендуется прием не менее 220—290 мкг/сут таблетированных йодсодержащих препаратов. Только при соблюдении этого условия ребенок, проживающий в регионе йодного дефицита, получит нужное количество данного микроэлемента. Такая высокая потребность в йоде обусловлена тем, что в течение первого года жизни, но особенно активно в течение неонатального периода, продолжается, при обязательном участии ТГ, процесс созревания мозга. Дефицит ТГ на этом этапе развития значительно ухудшает прогноз интеллектуального развития ребенка.

Данное обстоятельство определяет необходимость (этот вопрос широко обсуждается в литературе) выделения детей первого года жизни (начиная с неонатального периода), находящихся на искусственном вскармливании, в группу высокого риска по формированию ментальных нарушений. Следует помнить, что ребенок первого полугодия жизни может полностью удовлетворить потребность в микроэlemente только в случае употребления с суточным количеством пищи не менее 110 мкг, а ребенок второго полугодия — не менее 130 мкг йода. Учитывая это, молочные смеси для искусственного вскармливания должны содержать йода не менее 150 мкг на 1 л готового продукта. Однако до сих пор в продаже имеются смеси, содержащие недостаточные количества йода или вообще не содержащие данный микронутриент. С сожалением приходится констатировать, что нередко именно эти смеси раздаются на бесплатной основе социально незащищенным семьям.

Учитывая факт значительной распространенности искусственного вскармливания в нашей стране, следует активно внедрять в практику здравоохранения информацию о необходимости йодной профилактики у детей начиная с неонатального периода. Педиатры в первую очередь должны хорошо ориентироваться в этом вопросе и рекомендовать родителям приобретать молочные смеси, содержащие не менее 150 мкг йода на 1 л готового продукта, а каши, овощные и фруктовые пюре — только обогащенные йодом. В противном случае ребенок должен получать йодсодержащие препараты в указанной выше дозировке.

Высокая опасность развития ЙДЗ сохраняется у детей и в последующие годы жизни. Весь период детства характеризуется высокой активностью процессов роста и созревания всего организма и прежде всего мозга. Дефицит йода и как следствие недостаточный уровень ТГ на любом этапе этого периода отразится на состоянии здоровья детей, параметрах их физического и интеллектуального развития, уровне интеллектуальной работоспособности. Дети чаще болеют, иногда отстают в темпах физического развития, у них ухудшаются память и способность концентрировать внимание, они быстро утомляются и в результате плохо учатся. По этой причине дети дошкольного возраста должны получать ежедневно не менее 90 мкг, а школьники — не менее 120 мкг йода.

Таким образом, вышеперечисленные группы населения (беременные, кормящие женщины и дети) не без основания отнесены к группам повышенного риска по развитию социально значимых ЙДЗ. Однако, по нашему глубокому убеждению, еще три возрастные группы должны быть также признаны группами высокого риска по формированию подобных заболеваний (состояний). К этим группам следует отнести женщин фертильного возраста, особенно планирующих беременность, девочек-подростков, во-первых, как контингент лиц, у которых наиболее часто формируется зоб, и, во-вторых, потому, что они пополняют ряды женщин фертильного возраста, и детей первого года жизни начиная с неонатального периода жизни.

Основная причина, заставляющая причислить женщин фертильного возраста к подобным группам риска, заключается в том, что важнейшие церебральные структуры мозга, отвечающие впоследствии за интеллектуальное развитие ребенка, формируются очень рано, с середины I триместра. В связи с этим потребность в ТГ и, следовательно, в йоде значительно возрастает именно на ранних сроках беременности. К сожалению, факт наличия беременности устанавливается, как правило, значительно позже этого срока и рекомендации по повышению дозы препаратов йода запаздывают. Недостаточное поступление йода в прегравидарном периоде грозит самой женщине бесплодием (по причине нарушения фертильности или невынашивания беременности), а дефицит йода на ранних сроках беременности — нарушением ментальных функций у потомства. Учитывая данное обстоятельство, женщин фертильного возраста, и особенно планирующих беременность, безусловно, следует отнести к группе высокого риска по формиро-

ванию опасных в социальном плане ЙДЗ. Суточное потребление йода у этой группы лиц должно составлять не менее 200 мкг.

Обращает на себя внимание значительная распространенность зоба у детей пубертатного возраста, в основном у девочек. В этом возрасте зоб встречается в 2—4 раза чаще, чем у детей в препубертате, что, безусловно, свидетельствует о возрастании на данном этапе жизни потребности в ТГ и йоде. В первую очередь это обусловлено активацией функции репродуктивной системы и значительным ускорением темпов роста. Данное обстоятельство диктует необходимость определения у подростков суточной потребности в йоде не менее 200 мкг. Современные официальные документы рекомендуют, как и у взрослых, всего лишь 150 мкг/сут. Дефицит йода при повышенной потребности в ТГ в этот период жизни снижает функциональную активность ЩЖ и как следствие формируется зоб. Кроме того, у девочек даже минимальная тиреоидная недостаточность нередко оборачивается нарушением становления репродуктивной функции, а при сохранении гипотироксинемии в фертильном возрасте — бесплодием или, при возможности зачатия, нарушением ментальных функций у потомства. В связи с этим следует признать девочек-подростков группой высокого риска по формированию социально значимых ЙДЗ [1].

Таким образом, учитывая вышесказанное, следует признать, что женщины фертильного возраста, девочки-подростки и дети первого года жизни (с неонатального периода) в связи с высокой потребностью в ТГ в условиях дефицита йода склонны к развитию ЙДЗ и по этой причине входят в группу высокого риска по формированию данной патологии. Это диктует необходимость обеспечения их в чрезвычайно ответственные периоды жизни (прегравидарный период, ранние сроки беременности и ранний неонатальный период) адекватным количеством йода, что повышает возможность зачатия, создает условия для нормального течения беременности и родов, для рождения здорового ребенка и его интеллектуального развития впоследствии. Это, в свою очередь, позволит снизить в регионе количество бесплодных браков и повысить интеллектуальный потенциал населения.

Следующим важным моментом, способным значительно повысить эффективность профилактических мероприятий в регионе, является контроль качества этих мероприятий. На этот счет существуют четкие рекомендации о проведении мониторингов региона йодного дефицита не реже одного раза в 2 года и обязательной коррекции системы профилактических мероприятий в соответствии с полученными при контроле данными [7]. К сожалению, эти рекомендации с трудом внедряются в практику здравоохранения.

С целью оценки эффективности программы профилактики йодного дефицита обычно рекомендуют использовать индикаторы и критерии тяжести, предложенные ВОЗ (1994 г.) для исходного мониторингов региона: йодурия, частота зоба у детей препубертатного возраста, частота повышенного уровня ТТГ у новорожденных. Эти критерии

достаточно точно отражают уровень йодной недостаточности и тяжесть зобной эндемии в регионе.

При повторном мониторинговании региона, как правило, оценивают лишь показатели йодурии (медиану йодурии, долю образцов мочи с концентрацией йода ниже 100 мкг/л и ниже 50 мкг/л) и процент семей, постоянно использующих йодированную соль. Эти критерии достаточно точно отражают лишь уровень обеспеченности йодом населения при проведении йодной профилактики.

Относительно целесообразности использования при повторном мониторинговании других методов исследования (уровня ТТГ у новорожденных и частоты зоба у детей препубертатного возраста) мнения исследователей неоднозначны. Оценка уровня ТТГ у новорожденных и частота зоба в регионе действительно достаточно четко отражают тяжесть зобной эндемии до момента проведения йодной профилактики, однако на фоне проведения йодной профилактики, даже при достижении нормального уровня йодурии, частота повышенного уровня ТТГ у новорожденных и частота зоба у детей препубертатного возраста нередко остаются на уровне, характерном для эндемичного по зобу региона [4].

В связи с этим в последнее время обсуждается вопрос о целесообразности использования данных критериев при оценке эффективности профилактических мероприятий. С этим невозможно согласиться. Следует четко понимать, что предлагаемые критерии (показатели йодурии и процент семей, использующих только йодированную соль) характеризуют лишь одну, хотя и очень важную, сторону данной проблемы, а именно уровень обеспеченности населения йодом. В то же время нельзя забывать, что главная цель проведения профилактических мероприятий в йоддефицитных регионах (регионах зобной эндемии) — не только восполнение йодного дефицита, но и обязательная ликвидация ЙДЗ. Последнее возможно лишь при достижении у большинства пациентов с зобом нормализации размеров ЩЖ, что является показателем нормализации ее функции.

В экологически чистом регионе, когда в окружающей среде отсутствуют струмогенные факторы, активно подавляющие функциональную активность ЩЖ, использование при оценке данных мониторинга только показателей йодурии вполне допустимо. В подобном регионе достаточный уровень йодного обеспечения решает практически все вопросы: нормализации и функциональной активности, и размеров ЩЖ. В ответ на это в регионе ликвидируется опасность развития зоба и других ЙДЗ.

В регионах, где помимо дефицита йода имеет место высокий уровень других струмогенных факторов, дополнительно блокирующих функцию ЩЖ, генез формирования зоба более сложен. В этом случае ликвидация только йодного дефицита не поможет нормализовать у определенной части населения размеры и функциональную активность ЩЖ и, следовательно, полностью ликвидировать опасность развития ЙДЗ.

Практика показывает, что в подавляющем большинстве регионов России при проведении йодной профилактики и достижении при этом нормально-

го уровня йодурии частота зоба и повышенного уровня ТТГ в крови новорожденных снижаются, но не достигают цифр, характерных для регионов со спорадической частотой зоба. Безусловно, в подобных регионах в первую очередь следует исключить дефекты в системе профилактических мероприятий. В то же время известно, что наличие в регионе других струмогенных факторов (экологически неблагоприятный регион) может быть причиной увеличения в структуре зоба аутоиммунного тиреоидита или зоба смешанного генеза (сочетанное влияние дефицита йода и антитиреоидного эффекта струмогенов). Совершенно очевидно, что пациенты с данными формами зоба, даже на фоне адекватного восполнения дефицита йода, не способны нормализовать ни тиреоидный статус, ни размеры ЩЖ. У части пациентов на фоне зоба сохраняется и прогрессирует гипотироксинемия и, следовательно, склонность к развитию ЙДЗ. При наличии в регионе большого количества таких пациентов можно быть уверенным в том, что распространенность ЙДЗ в данном регионе, даже на фоне проведения адекватной йодной профилактики, практически останется на прежнем уровне. С целью ликвидации в подобном регионе ЙДЗ подобные пациенты, помимо йодной профилактики, нуждаются в лечении препаратами ТГ.

Как правило, наличие в этих регионах высокой частоты зоба на фоне адекватной йодной профилактики сочетается с отсутствием нормализации и уровня ТТГ у новорожденных. Это обстоятельство подтверждает факт наличия гипотироксинемии у определенного числа лиц (в данном случае у беременных), даже на фоне йодной профилактики, возможно, по причине недостаточного поступления в организм йода (дефекты в системе йодной профилактики) или по причине повышенного содержания в данном регионе антропогенных струмогенных факторов (экологически неблагоприятный регион).

В подобном регионе для выяснения причин, препятствующих ликвидации зобной эндемии и нормализации уровня ТТГ у новорожденных, требуется оценка эффективности профилактических мероприятий по всем критериям мониторингирования (йодурия, частота зоба, частота повышенного уровня ТТГ у новорожденных). В случае выявления дефектов йодной профилактики усилия должны быть направлены в первую очередь на улучшение качества йодной профилактики. В тех случаях, когда в регионе на фоне адекватной йодной профилактики остается достаточно высокий уровень пациентов с зобом и повышенным уровнем ТТГ у новорожденных, необходимо рекомендовать, помимо дальнейшей коррекции профилактических мероприятий, более активно назначать больным с зобом, не отвечающим на адекватный прием йодсодержащих препаратов, лечение ТГ.

И все же в ликвидации ЙДЗ первоочередной и абсолютно решаемой задачей, при соблюдении определенных условий, является полная ликвидация на территории всей страны йодного дефицита путем совершенствования системы профилактических мероприятий. Учитывая значительную рас-

пространенность в нашей стране йоддефицитных регионов и в связи с этим высокий процент людей, нуждающихся в дополнительном приеме йода, становится очевидным, что для быстрого решения данной задачи совершенно необходимо участие в этом процессе всех медицинских работников и общества в целом. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве регионов России активно занимаются проблемой йодной профилактики только эндокринологи.

Эндокринологи в этой ситуации в большей степени должны заниматься организацией системы профилактических мероприятий, систематическим мониторингом региона и коррекцией системы профилактических мероприятий, а также обучением врачей других специальностей, прежде всего врачей общего профиля, педиатров, гинекологов, терапевтов, методам профилактики йодного дефицита.

Итак, подводя итоги вышесказанному, следует еще раз выделить те положения, решение которых повысит эффективность мероприятий, направленных на профилактику ЙДЗ в стране:

1. Расширение списка лиц, входящих в группу риска по формированию особо опасных и социально значимых ЙДЗ (за счет включения в этот список женщин фертильного возраста, девочек-подростков и детей первого года жизни начиная с неонатального периода), и обязательное проведение контроля адекватности йодной профилактики в этих группах.

2. Систематический мониторинг региона с целью контроля эффективности и, при необходимости, коррекции системы йодной профилактики. Мониторинг должен включать исследование йодурии, частоты зоба у детей препубертатного возраста и частоты повышенного уровня ТТГ у новорожденных.

3. Рекомендовать в регионах с высоким уровнем антропогенной нагрузки более широко назначать лечение зоба тироксином у лиц, не отвечающих на адекватную йодную профилактику.

4. Обязательное активное участие врачей всех специальностей в профилактике йодного дефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буканова С. В., Самсонова Л. Н., Касаткина Э. П. и др. // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 15—18.
2. Дедов И. И., Шарапова О. В., Корсунский А. А., Петеркова В. А. Йоддефицитные состояния у детей Российской Федерации. — М., 2003.
3. Касаткина Э. П., Самсонова Л. Н., Ивахненко В. Н. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — № 5. — С. 27—31.
4. Окмания Г. Ф., Самсонова Л. Н., Касаткина Э. П. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 33—36.
5. Самсонова Л. Н., Киселева Е. В., Касаткина Э. П. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 30—32.
6. Самсонова Л. Н., Ивахненко В. Н., Касаткина Э. П. и др. // Вopr. соврем. педиат. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 2—4.
7. International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, United Nations Children's Fund, WHO (2001). Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A Guide for Program Managers. — 2-nd Ed. — Geneva, 2001.

Поступила 22.12.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-008.64-053.1-084:614.02

Т. А. Голихина, С. А. Матулевич, Е. О. Шумливая

СКРИНИНГ НА ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ¹

Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация, Краснодар

*Представлены основные итоги неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз (ВГ) в Краснодарском крае за 1995—2004 гг., установлена средняя степень тяжести йоддефицита на территории края. Распространенность ВГ в крае составила 1:4106, транзиторного гипотиреоза — 1:97. Определены организационные и методические принципы оптимизации скрининга, создана компьютерная программа "Неонатальный скрининг".***Ключевые слова:** неонатальный скрининг, врожденный гипотиреоз.*The paper presents the basic results of neonatal screening for congenital hypothyroidism (CH) in the Krasnodar Territory in 1995–2004; the average degree of iodine deficiency in this territory has been established. In the latter, the incidence of CH is 1:4106 and that of transient hypothyroidism is 1:97. The organizational and methodical principles of screening optimization are defined. The computer program "Neonatal screening" has been developed.***Key words:** neonatal screening, congenital hypothyroidism.

Распространенность врожденного гипотиреоза (ВГ) значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1:1650 в Ливане [10] до 1:4000 в Японии [7]. В России распространенность ВГ составляет примерно 1:3149 [3].

В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов. Наиболее типичными клиническими признаками ВГ являются задержка роста, отставание психомоторного развития, умственная отсталость. Заместительная гормональная терапия, начатая до 6 нед жизни, обеспечивает высокие адаптационные возможности и предотвращает нарушения физического и психического развития ребенка [4, 9]. Относительно высокая распространенность ВГ и возможность эффективной реабилитации при ранней диагностике служат основанием для проведения массового скрининга новорожденных на данное заболевание [1].

Неонатальный скрининг на ВГ стал проводиться во многих странах на базе уже существующего скрининга на фенилкетонурию (ФК). Первое популяционное массовое обследование с целью выявления ВГ проведено в Квебеке в 1975 г. [6]. Скрининг новорожденных на ВГ в России начали проводить с 1993 г. в рамках президентской программы "Дети России" [2].

Цель настоящей работы — оценка эффективности проведения неонатального скрининга на ВГ в Краснодарском крае, разработка организационных и методических принципов оптимизации скрининга.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов неонатального скрининга на ВГ в Краснодарском крае за 1995—2004 гг. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) определяли методом иммунофлюо-

ресцентного анализа в сухих пятнах крови, взятой у новорожденных на 4—5-й день жизни. Интерпретацию полученных результатов проводили с учетом методических рекомендаций Минздрава РФ (порог уровня ТТГ для новорожденных — 20 мкМЕ/мл на 3—5-й день жизни, 5 мкМЕ/мл на 7—14-й день жизни). Оценка качества неонатального скрининга проведена с помощью разработанной нами компьютерной программы "Неонатальный скрининг".

Результаты и их обсуждение

Массовое обследование новорожденных на ВГ в Краснодарском крае начали проводить в Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации (КММГК) с 1994 г. на базе уже существовавшего скрининга на ФК. Благодаря сложившимся взаимоотношениям с родовспомогательными учреждениями края ввод скрининга на ВГ прошел без особых затруднений. В первый год на ВГ было обследовано 76% новорожденных, на ФК — 97%. Более низкий процент детей, обследованных на ВГ, связан с тем, что родовспомогательным учреждениям понадобился определенный период времени для перехода на новые бланки для забора крови. Но уже в 1995 г. на оба заболевания было обследовано 98% детей, а с 1997 г. количество обследованных детей превысило 99%.

За 1995—2004 гг. обследовано 480 359 новорожденных, что составило 99% от числа детей, родившихся живыми, у 124 детей диагностирован ВГ. Распространенность ВГ в Краснодарском крае варьировала от 1:5518 в 1995 г. до 1:3256 в 2000 г., составив в среднем 1:4106, что в 1,3 раза меньше среднероссийского показателя (1:3149). Среди новорожденных Краснодарского края ВГ выявлялся в 1,4 раза чаще, чем в соседнем Ставропольском крае (1:5601) [8], и в 2,4 раза чаще по сравнению с соседней Ростовской областью (1:9977) [5]. Распространенность транзиторного неонатального гипотиреоза в Краснодарском крае составила 1:97.

Неонатальная гипертиреотропинемия (НГТ) выявлена у 4945 (1%) детей, на повторное обследо-

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

Таблица 1

Выявляемость ВГ в зависимости от распространенности НГТ

Показатель	Уровень ТТГ, мкМЕ/мл			Всего
	до 50	50—100	выше 100	
Количество детей с НГТ	4619 (93,4)	227 (4,6)	99 (2)	4945 (100)
Повторно обследовано	3614 (78,2)	194 (85,4)	94 (94,8)	3902 (78,9)
Выявлено детей с ВГ	24 (0,7)	27 (13,9)	73 (77,7)	124 (3,2)

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

вание (ретест) в КММГК для уточнения диагноза прибыло 3902 (78,9%) ребенка. Охват повторными обследованиями в 1995 г. составил 50%, в 1999 г. достиг 80%, оставаясь стабильным в последующие годы.

Уровень ТТГ у 93,4% обследованных не превышал 50 мкМЕ/мл (в среднем $28,4 \pm 8,6$ мкМЕ/мл), у 4,6% детей колебался от 50 до 100 мкМЕ/мл (в среднем $65,2 \pm 13,0$ мкМЕ/мл), у 2% детей уровень ТТГ превышал 100 мкМЕ/мл (в среднем $185,4 \pm 90,3$ мкМЕ/мл).

В табл. 1 приведены сведения об охвате повторными обследованиями и о выявляемости ВГ детей с НГТ в зависимости от уровня ТТГ при скрининге. Среди детей с уровнем ТТГ не выше 50 мкМЕ/мл повторно обследовано 78,2%, ВГ выявлен в 0,7% случаев. В группе детей, у которых при скрининге выявлено повышение ТТГ в пределах 50—100 мкМЕ/мл, охват повторными обследованиями составил 85,4%, ВГ диагностирован у 13,9% пациентов. В группе новорожденных с уровнем ТТГ выше 100 мкМЕ/мл повторно обследовано 94,8% детей, ВГ выявлен в 77,7% случаев.

Организация скрининга строилась по принципу взаимоотчетности между медико-генетической консультацией и родовспомогательными учреждениями. Ежемесячно их всех родильных домов края в КММГК поступали списки новорожденных. Сотрудники лаборатории неонатального скрининга сверяли списки с поступившими образцами крови. В адрес главных врачей лечебно-профилактических учреждений направлялись экстренные извещения о необследованных детях и необходимости их срочного направления в КММГК.

На основе материалов, разработанных в КММГК, краевым Департаментом здравоохранения изданы методические рекомендации для врачей и 4 приказа по организации и улучшению качества неонатального скрининга. Ежегодно в адрес начальников управления здравоохранения, заведующих горздравотделами, главных врачей центральных городских и районных больниц направлялись служебные письма "Итоги проведения программы по неонатальному скринингу в родовспомогательных учреждениях Краснодарского края". На базе КММГК неоднократно проводились занятия с врачами, ответственными за проведение скрининга.

С целью улучшения и оценки качества проведения скрининга нами в 1997 г. разработана компьютерная программа "Неонатальный скрининг", по-

зволившая автоматизировать регистрацию поступивших бланков с кровью и их сверку с ежемесячными отчетами родильных домов, контролировать проведение скрининга в каждой отдельной территории.

Программа позволяет осуществлять эффективный контроль за дообследованием детей, не прошедших скрининг в родильных домах, а также детей с первично повышенным уровнем ТТГ, формировать стандартные ежемесячные отчеты по каждой территории с информацией о качестве взятия крови, сроках доставки образцов крови в медико-генетическую консультацию, соответствии числа родившихся детей числу поступивших бланков.

Автоматизированное создание итоговых информационных писем с объективным анализом факторов, оказывающих влияние на качество проведения скрининга, позволяет анализировать работу каждой территории и своевременно принимать меры для ее улучшения. Использование электронной почты значительно сокращает сроки передачи информации.

Внедрение программы позволило повысить долю обследованных на ВГ с 98,2% в 1995—1996 гг. до 99,2% в 1997—2004 гг., охват повторными обследованиями с 62 до 82% соответственно. Независимо от удаленности территории (до 300 км) образцы крови стали поступать в КММГК не позднее 2 нед со дня рождения ребенка.

Статистический анализ данных позволяет автоматизировать оценку выраженности йодного дефицита по распространенности выявления уровней ТТГ > 5 мкМЕ/мл при скрининге среди новорожденных. В целом по этому критерию Краснодарский край относится к зоне умеренного йоддефицита: распространенность неонатального ТТГ > 5 мкМЕ/мл составляет 21%. В 28 районах края определена легкая степень йоддефицита, в 17 районах — средняя, в 3 — тяжелая.

Из табл. 2 следует, что территории с разной выраженностью йодного дефицита отличаются по распространенности врожденного и транзиторного гипотиреоза. Так, в районах с тяжелым йодным дефицитом по сравнению с районами, в которых выявлена его легкая степень, распространенность ВГ оказалась больше почти в 2 раза (1:2346 и 1:4500 соответственно), а транзиторного гипотиреоза — в 10 раз (1:31 и 1:314 соответственно).

Показателями эффективности скрининга являются не только доля охвата обследованием и доля

Таблица 2

Распространенность ВГ и транзиторного гипотиреоза в зависимости от выраженности йодного дефицита в Краснодарском крае (1997—2004 гг.)

Количество территорий	Степень выраженности йоддефицита (нТТГ > 5 мкМЕ/мл)	Распространенность	
		транзиторного гипотиреоза	ВГ
28	Легкая (3—19,9)	1:314	1:4500
17	Средняя (20—39,9)	1:121	1:2990
3	Тяжелая (более 40)	1:31	1:2346

Примечание. нТТГ — неонатальный ТТГ.

повторных обследований, но и сроки начала лечения выявленных больных детей. В 2003 г. нами проведено анкетирование семей, в которых при неонатальном скрининге выявлены дети с ВГ. Оказалось, что только 30% детей начинали лечение в возрасте до 1 мес жизни, 45% — в период от 1 до 2 мес, 17% — от 2 до 3 мес, 8% — в возрасте старше 3 мес. В 2004 г. был издан приказ краевого Департамента здравоохранения "Об улучшении оказания помощи детям с врожденным гипотиреозом и фенилкетонурией, выявленными при проведении неонатального скрининга". Особое внимание в данном приказе было уделено вопросам улучшения работы педиатрической и эндокринологической службы по организации лечения и диспансерного наблюдения детей с ВГ.

Выводы

1. Эффективное проведение неонатального скрининга возможно только при директивной поддержке региональных органов здравоохранения.

2. Принцип взаимоотчетности лаборатории неонатального скрининга КММГК, родовспомогательных и педиатрических учреждений при проведении неонатального скрининга на ВГ позволил добиться практически полного обследования новорожденных (более 99%) Краснодарского края.

3. Создание автоматизированной компьютерной системы и использование электронной почты по-

зволило значительно сократить сроки уточнения диагноза у детей с НГТ и повысить эффективность проведения скрининга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуковский М. А., Николаев О. В., Пинский С. Б. Заболевания щитовидной железы у детей. — М., 1972.
2. Зелинская Д. И., Новиков П. В. // Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней: Тезисы докладов Рос. науч.-практ. конф. — М., 1997. — С. 13—19.
3. Новиков П. В., Корсунский А. А., Ходунова А. А. // Мед. генетика. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 150—155.
4. Филимонова Н. А., Шилин Д. Е., Печора О. Л. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 26—32.
5. Bereghanskay S. B., Orlov V. I., Amelina S. S. et al. // 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening "Neonatal Screening from the Spot to Diagnosis and Treatment". — Geneva, 2002. — P. 145.
6. Dussault J. H., Coulombe P., Laberge C. et al. // J. Pediatr. — 1975. — Vol. 86. — P. 670—674.
7. Matsuura N., Ohya Y., Yokoto Y. et al. // 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening "Neonatal Screening from the Spot to Diagnosis and Treatment". — Geneva, 2002. — P. 53.
8. Miroshnikova I. V., Bakulina Y. G. // 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening "Neonatal Screening from the Spot to Diagnosis and Treatment". — Geneva, 2002. — P. 26.
9. Salerno M., Militeri R., Bravaccio C. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 45—52.
10. Touma E. H., Adib S. M., Khneisser I. et al. // 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening "Neonatal Screening from the Spot to Diagnosis and Treatment". — Geneva, 2002. — P. 25.

Поступила 06.09.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616-008.921.5-008.64-053.2-084

Л. Н. Самсонова, В. Н. Ивахненко, М. И. Пыков, Л. Л. Науменко, Г. В. Ибрагимова, А. В. Рябых, Ю. А. Евдокимова, Э. П. Касаткина

ЙОДНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРОМЫШЛЕННОМ МЕГАПОЛИСЕ С ЛЕГКИМ ДЕФИЦИТОМ ЙОДА

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Адекватная йодная профилактика у женщин, проживающих в йоддефицитном регионе, начиная с ранних сроков беременности, положительно влияет на ее течение, а у их детей — на течение неонатального периода, соматический и психоневрологический статус (повышает на 4—5 баллов среднее значение коэффициента нервно-психического развития за счет улучшения показателей познавательных функций). Это диктует необходимость назначения с ранних сроков беременности всем женщинам, проживающим в йоддефицитном регионе, препаратов калия йодида в дозе не менее 200 мкг/сут согласно рекомендациям ВОЗ (2001 г.).

Ключевые слова: йодная профилактика, йод, тиреоидные гормоны, нервно-психическое развитие, щитовидная железа.

Adequate iodine prophylaxis in women living in an iodine-deficiency region, starting from early pregnancy, positively affects its course and in their babies' neonatal period, somatic and psychoneurological status (increased the mean neuropsychological status by 4-5 scores, by improving the parameters of cognitive functions). This necessitates the use of potassium iodine agents in a dose of at least 200 µg/day, as recommended by the WHO (2001), in all early pregnancy women living in an iodine-deficient region.

Key words: iodine prophylaxis, iodine, thyroid hormones, neuropsychic development, thyroid.

Известно, что беременность с ранних сроков сопровождается повышенной потребностью в гормонах щитовидной железы (ЩЖ) [3, 5, 6, 8]. Это обусловлено, с одной стороны, высоким уровнем обменных процессов во время беременности, с дру-

гой — трансплацентарным транспортом тиреоидных гормонов (ТГ) от матери к плоду, которые необходимы для процессов эмбриогенеза, созревания всех органов и систем и в первую очередь для формирования и созревания центральной нервной

системы будущего ребенка [5, 8, 10]. Вместе с тем во время беременности за счет увеличивающейся потребности и повышенной почечной экскреции уменьшаются резервы йода — структурного компонента ТГ [7, 8]. Отсутствие адекватной йодной профилактики во время беременности, особенно в условиях природного дефицита йода, может привести к развитию относительной или даже явной гипотироксинемии, которая сопряжена с целым спектром патологических состояний перинатального периода: осложнения течения беременности, патологические состояния новорожденного, тиреоидная дезадаптация в раннем неонатальном периоде и в первую очередь — ментальные нарушения у потомства, что приводит к снижению интеллектуального потенциала населения, ухудшая таким образом прогноз экономического развития общества [1, 2, 9—11]. Эпидемиологические исследования последних лет показали, что Москва является регионом легкой зобной эндемии (частота зоба у детей пубертатного возраста составляет 9,6—11,8%) с легким дефицитом йода (медиана йодурии 44—87 мкг/л). Это определило необходимость возобновления с 1997 г. проведения йодной профилактики в городе, в том числе и у женщин во время беременности и лактации [4]. Цель настоящего исследования — изучить состояние здоровья детей первого года жизни, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода, матери которых получали йодную профилактику во время беременности.

Материалы и методы

В 2001—2003 гг. обследовано 23 пары: беременные (средний возраст $27,43 \pm 5,21$ года) без зоба (объем ЩЖ по данным эхолюкометрии менее 18 мл) в отделении патологии беременности роддома № 72 и их дети в возрасте 6—12 мес в ТДГБ Москвы. Основную группу составили 9 детей, матери которых не получали во время беременности и в период лактации индивидуальную йодную профилактику. В группу контроля вошло 14 паритетных по всем показателям детей, рожденных от матерей, получавших с 5—8-й недели беременности и в течение всего периода лактации препараты йода в дозе 200 мкг/сут ("Йодомарин") или 150 мкг/сут в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных. Согласно рекомендации ВОЗ (2001 г.), индивидуальная йодная профилактика для беременных женщин составляет 200 мкг/сут. У всех беременных на 26—36-й неделе определяли в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом на приборе "Roche Elecsys 1010" уровни тиреотропного гормона — ТТГ (референтные значения — 0,27—4,2 мЕД/л), свободного тироксина — fT_4 (референтные значения — 12,0—22,0 пмоль/мл). Антитела к тиреоидной пероксидазе — АтТПО (референтные значения 0—30 МЕ/мл) исследовали иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы "Иммунотех" (Москва). Эхографию ЩЖ проводили всем беременным по традиционной методике на аппарате "Acuson 128 X/P" датчиком 7,5 МГц. У всех детей проводили ретро-

спективный сравнительный анализ данных листа уточненных диагнозов учетной формы № 112/У. Все дети осматривались невропатологом в возрасте 6, 9 и 12 мес. Для оценки когнитивных функций детей использовали шкалу стандартизованного обследования психического развития детей в возрасте от 0 до 3 лет "Гном" (Г. В. Козловская, А. В. Горюнова, В. И. Самохвалова) с определением коэффициента нервно-психического развития (КНР). Значения КНР от 90 до 110 баллов свидетельствуют о нормальном нервно-психическом развитии, от 80 до 89 баллов — о риске по задержке нервно-психического развития, менее 80 баллов — о задержке нервно-психического развития у ребенка. Подтесты, состоящие из 20 заданий, позволяли оценить в баллах состояние и развитие 5 основных нервно-психических функций: сенсорной, моторной, эмоционально-волевой, познавательной и поведенческой.

Результаты исследования обработаны с помощью программы "Biostatistika" 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Использовали тонкий критерий Фишера для сравнения относительных показателей, критерий Стьюдента; для сравнения независимых выборок — критерий Манна—Уитни. Данные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратическое отклонение, или Me (Me — медиана).

Результаты и их обсуждение

Анализ данных тиреоидного статуса беременных на 26—36-й неделе беременности не выявил значительных различий между обследуемыми группами по медиане ТТГ (основная группа — 1,96 мЕД/л, контрольная — 1,71 мЕД/л; $p = 0,843$) и среднему уровню АтТПО (соответственно $10,59 \pm 4,90$ и $11,43 \pm 4,61$ МЕ/мл; $p = 0,681$). Однако прослеживалась тенденция к более низкому среднему значению fT_4 в группе беременных, не получавших йодную профилактику, — $12,36 \pm 2,69$ пмоль/мл (в контроле $14,10 \pm 1,77$ пмоль/мл; $p = 0,074$). Кроме того, явная гипотироксинемия (значения fT_4 ниже референтных) у беременных в основной группе выявлялись в 6 раз чаще, чем в контрольной (44 и 7% соответственно; $p = 0,056$). Это лишний раз подтверждает, что во время беременности на фоне повышенной потребности в ТГ дефицит йода ограничивает функциональные возможности ЩЖ, приводя к явной гипотироксинемии.

Анализ данных течения беременности показал, что у женщин, не получавших йодную профилактику, угроза прерывания беременности наблюдалась в 56% случаев, а у женщин, которые получали йодную профилактику с ранних сроков, — в 7% случаев ($p = 0,018$). Кроме того, в основной группе анемия выявлялась в 3,5 раза чаще, чем в контрольной (78 и 21% соответственно; $p = 0,013$). Таким образом, установлено, что адекватная йодная профилактика с ранних сроков беременности способствует уменьшению частоты осложнений, таких как анемия и угроза прерывания беременности.

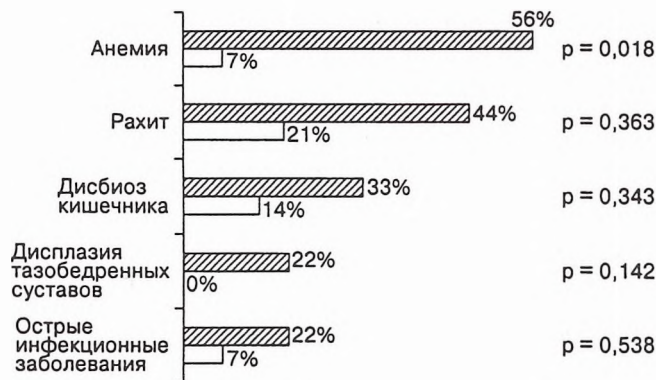


Рис. 1. Соматический статус обследованных детей 1-го года жизни.

Здесь и на рис. 2 столбики со штриховкой — основная группа, светлые — контрольная.

При сравнении состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар через 1 мин после рождения средние показатели не различались (основная группа — $7,38 \pm 0,34$ балла, контрольная — $7,69 \pm 0,46$ балла; $p = 0,098$). Вместе с тем через 5 мин после рождения в основной группе средний показатель был ниже ($8,19 \pm 0,26$ балла, в контрольной — $8,86 \pm 0,49$ балла; $p = 0,001$). Помимо этого, у детей основной группыотягощенное течение неонатального периода (асфиксия, задержка внутриутробного развития, отечный синдром, желтуха) наблюдалось в 67% случаев, контрольной — в 14% случаев ($p = 0,023$). Таким образом, анализ данных неонатального периода показал, что адекватная йодная профилактика с ранних сроков беременности способствует повышению адаптивных возможностей новорожденных и улучшает течение раннего неонатального периода.

Сравнение соматического статуса детей показало, что по частоте встречаемости рахита, дисбиоза кишечника, дисплазии тазобедренных суставов, острых инфекционных заболеваний обследуемые группы детей на первом году жизни не различались; однако прослеживалась тенденция к большей распространенности дисплазии тазобедренного сустава среди детей основной группы — 22% ($p = 0,142$ — рис. 1). При этом анемия в основной группе встречалась в 8 раз чаще, чем в контрольной (56 и 7% случаев соответственно; $p = 0,018$). Таким образом, анализ соматического статуса показал, что йодная профилактика с раннего срока беременности снижает частоту анемии у детей первого года жизни.

В результате анализа неврологического статуса выявлено, что у 67% детей основной группы и у 29% детей контрольной имела место перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза ($p = 0,102$). Все дети с диагнозом перинатальной энцефалопатии находились под наблюдением невропатолога и получали соответствующее лечение. Таким образом, анализ неврологического статуса детей показал, что йодная профилактика во время беременности не исключает возможности развития перинатальной энцефалопатии, однако снижает ее частоту.

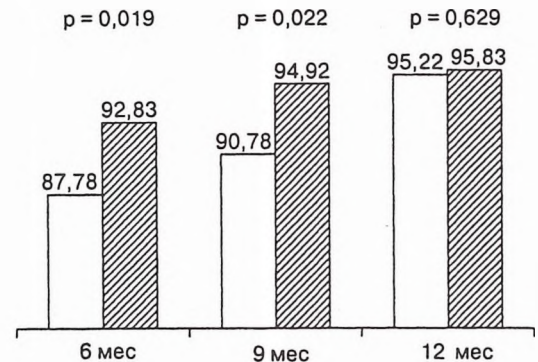


Рис. 2. Средний КПП (в баллах) обследованных детей в возрасте 6, 9 и 12 мес.

Оценка развития когнитивных функций обследованных показала, что средний КПП у детей основной группы в возрасте как 6 мес ($87,78 \pm 3,08$ балла, в контроле — $92,83 \pm 5,42$ балла; $p = 0,019$), так и 9 мес ($90,78 \pm 3,55$ балла, в контроле — $94,92 \pm 4,11$ балла; $p = 0,022$) был ниже на 4–5 баллов. Вместе с тем в возрасте 12 мес средний КПП в основной группе ($95,22 \pm 3,05$ балла) не отличался от такового в контрольной ($95,83 \pm 2,83$ балла; $p = 0,629$). Таким образом, изучение когнитивных функций у детей на первом году жизни показало, что йодная профилактика во время беременности повышает КПП в среднем на 4–5 баллов (рис. 2).

В возрасте 6 и 9 мес дети, матери которых получали йодную профилактику, в 1,5–2 раза чаще имели нормальное нервно-психическое развитие (рис. 3).

Анализ развития основных нервно-психических функций показал, что у всех обследованных детей в возрасте 6, 9 и 12 мес не было случаев отставания в развитии сенсорной, поведенческой и эмоционально-волевой сферы (20 баллов; $p = 1$).

При оценке моторной функции в баллах у детей основной и контрольной групп средние показатели в возрасте 6 мес ($14,52 \pm 4,23$ и $15,45 \pm 2,57$ балла соответственно; $p = 0,517$), 9 мес ($16,92 \pm 2,76$ и

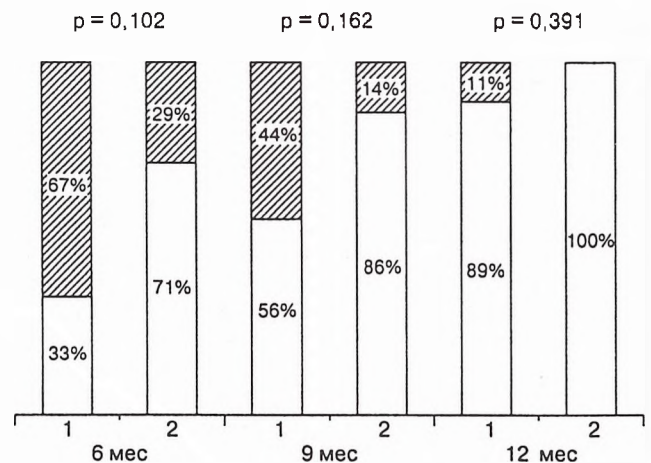


Рис. 3. Распределение обследованных детей по группам нервно-психического здоровья.

Светлые столбики — норма, столбики со штриховкой — группа риска по задержке нервно-психического развития. 1 — основная группа, 2 — контрольная группа.

18,33 ± 2,01 балла; $p = 0,170$) и 12 мес (17,96 ± 2,04 и 18,47 ± 1,68 балла; $p = 0,520$) не различались.

При оценке познавательной функции в баллах выявлено, что средние показатели в основной группе в возрасте как 6 мес (13,26 ± 2,43 балла, в контроле 17,38 ± 2,13 балла; $p < 0,001$), так и 9 мес (13,86 ± 3,83 балла, в контроле 16,59 ± 1,83 балла; $p = 0,031$) были на 3–4 балла ниже. Вместе с тем в возрасте 12 мес дети обследуемых групп уже не различались по среднему показателю развития познавательных функций (в основной группе — 17,26 ± 1,85 балла, в контрольной — 7,36 ± 0,04 балла; $p = 0,865$).

В ходе исследования основных нервно-психических функций детей на первом году жизни установлено, что йодная профилактика во время беременности повышает КПР в среднем на 4–5 баллов, в основном за счет улучшения показателей развития познавательных функций.

Заключение

Результаты исследования показали, что адекватная йодная профилактика (150–200 мкг/сут) у женщин, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода, начиная с 5–8-й недели беременности, положительно влияет на ее течение, а у их детей — на течение неонатального периода, соматический и психоневрологический

статус (повышает на 4–5 баллов средний КПР за счет улучшения показателей познавательных функций). Все изложенное выше диктует необходимость назначения с ранних сроков беременности всем женщинам, проживающим в йоддефицитном регионе, препаратов калия йодида в дозе не менее 200 мкг/сут согласно рекомендациям ВОЗ (2001 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Щеплягина Л. А., Курмачева Н. А., Нестеренко О. С. // Вестн. РАМН. — 2001. — № 1. — С. 12–17.
2. Касаткина Э. П. // Лечащий врач. — 2003. — № 2. — С. 24–28.
3. Мельниченко Г. А., Лесникова С. В. // Гинекология. — 1999. — № 2. — С. 49–51.
4. Назаров А. Н., Майорова Н. М., Свириденко Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 4. — С. 11–13.
5. Delange F. // Proc. Nutr. Soc. — 2000. — Vol. 59, N 1. — P. 75–79.
6. Glinioer D., Delange F. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 871–887.
7. Glinioer D. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 471–481.
8. Glinioer D. // Horm. Res. — 2001. — Vol. 55, N 3. — P. 109–114.
9. Klein R. Z., Sargent J. D., Larsen P. R. et al. // J. Med. Screen. — 2001. — Vol. 8, N 1. — P. 18–20.
10. Morreale de Escobar G., Obregyn M. J., Escobar del Rey F. // Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 11. — P. 3975–3977.
11. Pop V. J., Kuippest J. L., Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50, N 2. — P. 149–155.

Получено 17.03.06

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, О. В. ВАСЮКОВА, 2006

УДК 616.154:577.175.722]-074-053.2

А. В. Витебская, О. В. Васюкова

ДИАГНОСТИКА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ¹

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ЭНЦ РАМН, Москва

В развитых странах мира до 15% детей и подростков страдают ожирением, кроме того, у 25% обследованных выявляется избыточная масса тела [13]. По данным скрининговых исследований, в Российской Федерации ожирение имеют 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей — в городской [1].

Высокая распространенность ожирения у детей является одним из факторов, способствующих увеличению частоты развития метаболического синдрома и связанных с ним заболеваний. Ключевую роль в развитии метаболического синдрома, как у детей, так и у взрослых, играет инсулинорезистентность (ИР) — нарушение биологического действия инсулина и реакции на него инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях,

приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией. Распространенность ИР у взрослых с избыточной массой тела достигает 20–25% [5], частота встречаемости данного синдрома у детей изучена недостаточно.

"Золотым стандартом" диагностики ИР являются эугликемический и гипергликемический клэмп, а также внутривенный глюкозотолерантный тест с

Индексы ИР

Индекс	Формула
НОМА-IR	$(\text{ИРИ} \cdot \Gamma) / 22,5$
Caro	$\Gamma / \text{ИРИ}$
QUICKI	$(\log \Gamma + \log \text{ИРИ})^{-1}$
Matsuda	$10000 / \sqrt{(\text{ИРИ}_0 \cdot \Gamma_0 \cdot \text{ИРИ}_{\text{ср}} \cdot \Gamma_{\text{ср}})}$

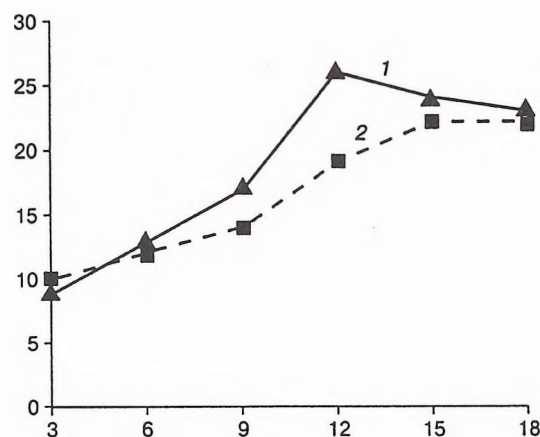
Примечание. Γ — глюкоза, ИРИ_0 , Γ_0 — показатели натощак; $\text{ИРИ}_{\text{ср}}$, $\Gamma_{\text{ср}}$ — средние значения.

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

частыми заборами крови (ВГТТЧЗК), оцениваемый с помощью минимальной модели Бергмана [2]. Данные методы были разработаны в группах взрослых пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, однако существуют и модифицированные протоколы для проведения подобных исследований у детей [4, 14]. К сожалению, эти тесты в повседневной практике не применяются, так как они весьма продолжительны, дорогостоящи и инвазивны, требуют специально обученного медицинского персонала и сложной статистической обработки результатов. Для упрощения диагностики ИР в течение многих лет ведется поиск всевозможных расчетных индексов, вычисляемых по концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) и глюкозы натощак. Наиболее популярные на сегодняшний день индексы ИР приведены в таблице. НОМА-IR — наиболее часто применяемый индекс ИР, который вычисляется по методу НОМА (Homeostasis model assessment — оценка гомеостатической модели), представляет собой произведение концентрации глюкозы и ИРИ, деленное на 22,5 [12]. Вторым по популярности индекс ИР — индекс Саго, именуемый так по фамилии автора [3], вычисляется как отношение уровня глюкозы к уровню ИРИ. Третьим по частоте применения является индекс QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index — индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности), рассчитываемый как сумма логарифмов концентраций глюкозы и ИРИ в минус первой степени [8]. Все эти математические формулы разработаны эмпирически, в разных исследованиях неоднократно продемонстрирована высокая корреляция их значений у взрослых пациентов с результатами клэмп и ВГТТЧЗК.

Работ по изучению данных индексов у детей немного. Исследования последних лет продемонстрировали высокую корреляцию показателей НОМА, Саго и QUICKI с результатами клэмп и ВГТТЧЗК у детей как в допубертатном возрасте, так и в период полового созревания [4], что позволяет использовать эти методы в данной возрастной группе. Последние годы предпринимаются попытки разработки нормативов, адаптированных для детей и подростков, которыми можно было бы руководствоваться в повседневной практике. Например, 20 лет назад, когда впервые был предложен метод НОМА-IR, считалось, что значение этого показателя у "идеального" здорового взрослого человека должно стремиться к 1 [12]. Позднее понятие нормы было расширено до 2,5 [15], а в одной из последних работ показано, что у детей и подростков следует подозревать ИР, если значение этого индекса более 3,2 [9]. В отличие от НОМА-IR пересмотр значения индекса Саго в последнее время не предлагался; считается, что при ИР он не должен превышать 0,3 [3].

Несмотря на это, невозможность стандартизации нормативов с учетом возраста, пола и стадии пубертата остается основной проблемой, с которой сталкиваются исследователи при использовании этих методов у детей. Например, известно, что половое развитие сопровождается снижением инсулиновой чувствительности и как следствие — формированием так



Зависимость ИРИ натощак от пола и возраста [9].

По оси ординат — уровень ИРИ (в мкЕД/мл). 1 — девочки, 2 — мальчики, по оси абсцисс — возраст (в годах).

называемой пубертатной ИР, а также повышением уровней глюкозы и ИРИ [6]. Отмечено также, что уровень ИРИ в норме выше у девочек по сравнению с мальчиками того же возраста, нарастание ИРИ с годами и с увеличением массы тела наблюдается независимо от пола и достигает своего пика в середине полового развития, а к совершеннолетию наблюдается стабилизация этого показателя и половые различия нивелируются [10] (см. рисунок). На основании этого наблюдения считается, что в отличие от истинной ИР пубертатная не требует терапии и исчезает на поздних этапах полового развития самостоятельно. Здесь следует отметить, что истинная гиперинсулинемическая ИР в отличие от пубертатной не зависит от пола пациента и стадии полового развития [14, 15].

Еще одна проблема диагностики ИР — вариабельность тощаковых значений ИРИ у одного и того же пациента [4, 15]. Считается, что подобные отклонения могут быть обусловлены использованием различных лабораторных тест-систем [7]. Кроме того, к неправильному определению ИРИ могут приводить такие погрешности в заборе крови, как гемолиз [15]. Изменению показателей ИРИ могут способствовать отклонения во временном графике (например, забор проб крови ранее чем через 10 ч после еды или на фоне очень длительного голодания). С учетом взаимосвязи инсулиновой секреции и контринсулярных гормонов выдвигаются предположения о зависимости концентрации ИРИ от времени забора крови [7].

Однако даже точное соблюдение всех этих рекомендаций не позволяет избежать индивидуальных отклонений концентрации ИРИ. Подобные колебания большинство авторов объясняют пульсовым характером инсулиновой секреции [4, 15]. Для оптимизации методов диагностики гиперинсулинемии и ИР рекомендуется определение ИРИ в утреннее время натощак в нескольких точках. В публикациях последних лет предлагается, например, проводить взятие крови трижды с интервалами 5 или 10 мин [4, 15]. В подобных случаях проводится определение среднего арифметического значения ИРИ натощак, а по этому показателю вычисляется индекс ИР.

При получении спорных результатов показателей ИРИ натощак необходимо проведение ораль-

ного глюкозотолерантного теста (ОГТТ), в ходе которого измерение уровней глюкозы и ИРИ проводится натощак, а также через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой из расчета 1,75 г/кг, но не более 75 г. Для оценки ОГТТ наиболее достоверным считается индекс Matsuda (см. таблицу), вычисляемый как частное от деления 10 000 на квадратный корень произведения показателей ИРИ и глюкозы натощак и средних значений глюкозы и ИРИ в ходе ОГТТ [11]. Причем для детского возраста доказана наиболее высокая корреляция этого индекса с результатами клэмп и ВГТТЧЗК [11], а следовательно, его большая значимость по сравнению с индексами, определяемыми по уровню ИРИ натощак. Кроме того, определены критерии оценки ИР по результатам этого теста у детей и подростков [16], что позволяет использовать его в повседневной практике.

На основании изложенного выше можно сформулировать ряд рекомендаций по методам исследования ИР у пациентов с ожирением. Так как уровни ИРИ натощак в крови одного и того же пациента могут значительно колебаться, для уменьшения различий необходимо соблюдение условий исследования образцов крови (стандартный период голодания и физической активности, отсутствие гемолиза, использование стандартных тест-систем). Кроме этого, для индивидуальной оценки показателей каждого пациента необходимо вычисление средних арифметических значений ИРИ и глюкозы по результатам анализов 2—3 образцов крови. Подобная методика позволяет использовать только базальные показатели ИРИ и глюкозы для скринингового обследования пациентов. Оценка этих показателей целесообразно проводить, ориентируясь на половозрастные особенности показателя ИРИ, с обязательным вычислением индексов ИР.

В спорных случаях для уточнения диагноза пациента и прогноза его состояния необходимо проведение ОГТТ с вычислением индекса Matsuda.

Пациенты с пограничными значениями индексов ИР, особенно в период полового созревания,

требуют дополнительного обследования и дальнейшего наблюдения в динамике.

Динамически меняющийся характер инсулиновой секреции и зависимость инсулиновой чувствительности от возраста пациента и стадии его полового развития могут являться причиной существенных погрешностей в оценке распространенности и выраженности ИР. Для уточнения прогноза развития ИР у пациентов с дебютом данного синдрома в детском и подростковом возрасте необходимы продолжительные динамические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петеркова В. А., Ремизов О. В. // Ожирение / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004. — С. 312—328.
2. Bergman R. N., Prager R., Volund A. et al. // J. Clin. Invest. — 1987. — Vol. 79. — P. 790—800.
3. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. Rev. — 1991. — Vol. 73, N 4. — P. 691—695.
4. Conwell L. S., Trost S. G., Brown W. J. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 314—319.
5. De Fronzo R., Ferrannini E. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14. — P. 173—194.
6. Goran M. I., Gower B. A. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 244—245.
7. Heinze E., Holl R. W. // Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents / Ed. M. B. Ranke. — Heidelberg; Leipzig, 1995. — P. 299—313.
8. Katz A., Nambi S. S., Mather K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 7. — P. 2402—2410.
9. Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M. et al. // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, N 4. — P. 500—503.
10. Lautala P., Akerblom H. K., Vikari J. et al. // Acta Paediatr. Scand. — 1985. — Suppl. 318. — P. 127—133.
11. Matsuda M., DeFronzo R. A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1462—1470.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
13. Stern J., Hirsch J., Blair S. N. et al. // Obes. Res. — 1995. — Vol. 3, N 6. — P. 591—604.
14. Uwaijo G. I., Fallon E. M., Chin J. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 2081—2087.
15. Wallace T. A., Levy J. C., Matthews D. R. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 6. — P. 1487—1495.
16. Yeckel C. W., Weiss R., Dziura J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1096—1101.

Поступила 17.03.06

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.453-008.1-053.1-036.1

Л. К. Дзеранова¹, А. Н. Тюльпаков¹, Е. А. Пигарова¹, П. М. Рубцов², А. М. Артемова¹,
А. В. Воронцов¹, И. С. Яровая¹, Л. Я. Рожинская¹, И. И. Дедов¹

НОВАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ СYP17: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

¹Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, ²Институт молекулярной биологии В. А. Энгельгардта (дир. — член-корр. РАН А. А. Макаров) РАН, Москва

Дефицит 17 α -гидроксилазы является редким вариантом врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Впервые дефект был описан Е. Biglieri и соавт. [4] в 1966 г. у пациентов с половым инфантилизмом, выраженным избытком ми-

нералокортикоидов с задержкой соли и артериальной гипертензией.

В связи с тем что причинами ВДКН являются генетические дефекты ферментов, вовлеченных в стероидогенез, повреждения, лежащие в их основе,

не могли быть определены до того, как были клонированы гены для каждого из этих ферментов. В середине 1980-х годов были клонированы кДНК (комплементарная ДНК) и гены для большинства стероидогенных ферментов человека [6]. Ген CYP17 и кДНК человека были расшифрованы в 1987 г. [14], первые мутации этого гена у пациентов с классической формой 17 α -гидроксилазы были описаны уже годом позже [9].

Достоверно определить распространенность данной патологии не представляется возможным, так как в медицинской литературе описано лишь около 120 случаев дефицита 17 α -гидроксилазы. Среди всех причин ВДКН первое место по распространенности занимает дефицит 21-гидроксилазы (95% всех случаев ВДКН). Считается, что дефицит 17 α -гидроксилазы встречается реже, чем недостаточность 11 β -гидроксилазы, и составляет менее 1% всех случаев ВДКН. Таким образом, приблизительная частота заболевания составляет 1:50 000. Интересно, что больше всего случаев данного дефекта описано в Бразилии [7].

Причиной заболевания является мутация в гене CYP17, который кодирует фермент P450c17. Этот фермент играет главную роль в стероидогенезе и обладает двойной биохимической активностью, необходимой для продукции кортизола (17 α -гидроксилаза) и половых стероидов (17,20-лиаза). Нарушение стероидогенеза при данном заболевании происходит как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к нарушению секреции кортизола, андрогенов и эстрогенов. У пациентов с классическими формами ВДКН из-за снижения уровней кортизола в крови происходят потеря обратной отрицательной связи и увеличение секреции АКТГ, что приводит к избыточному синтезу предшественников минералокортикоидов, таких как дезоксикортикостерон, кортикостерон и прогестерон [18]. Причем кортикостерон является более слабым глюкокортикоидом, чем кортизол, и для подавления секреции АКТГ необходимы очень высокие его уровни; в результате происходит достижение нового равновесного состояния (без развития симптомов надпочечниковой недостаточности). Дезоксикортикостерон является вторым по активности минералокортикоидом после альдостерона. Повышение его уровня приводит к задержке солей, жидкости, гипертензии, гипокалиемии, снижению активности ренин-ангиотензиновой системы, что в свою очередь снижает продукцию альдостерона, уровень которого практически снижен до нуля у пациентов с классическим дефицитом 17 α -гидроксилазы. Отсутствие продукции половых стероидов у больных приводит к развитию мужского псевдогермафродитизма у пациентов с кариотипом 46XY, первичной или реже вторичной аменореей у пациентов с кариотипом 46XX, а также отсутствием полового созревания, гипергонадотропным гипогонадизмом у пациентов обоих генетических полов.

В настоящее время описано несколько вариантов неклассического течения заболевания (с повышенным уровнем альдостерона и без развития гипертензии и гипокалиемии), патофизиологический механизм которых объяснить не удалось [11]. Опи-

саны также случаи изолированного дефицита 17,20-лиазной активности, связанные с мутациями R347H и R358Q в гене CYP17 [8].

Приводим наблюдение пациентки с новой мутацией в гене CYP17 с недостаточностью 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы.

Больная П., 24 лет, поступила в ЭНЦ РАМН с жалобами на повышение АД до 160/110 мм рт. ст., головные боли, выраженную общую слабость, снижение трудоспособности.

Из анамнеза: повышение АД и головные боли больная отмечала с детского возраста. Наследственность отягощена по артериальной гипертензии, которой страдают оба родителя. В возрасте 6 лет больная была оперирована по поводу двусторонней паховой грыжи с пластикой апоневроза передней брюшной стенки. В возрасте 13 лет обратилась к гинекологу по поводу отсутствия менструаций, недоразвития вторичных половых признаков (недоразвитие молочных желез, отсутствие оволосения в подмышечной и лобковой областях). В объективном статусе отмечалось евнухоидное телосложение (бочкообразная грудная клетка, короткая шея, широко расставленные соски), инфантилизм наружных гениталий, развитых по женскому типу (наружные половые губы недоразвиты, вульва тонкая, кольцевидный, низкая степень эстрогенизации, длина влагалища по зонду 6,5 см). При исследовании per rectum матки и яичники не пальпировались; их аплазия была подтверждена при УЗИ органов малого таза, обнаружены гонады в малом тазу: левая — 1,8 × 1,1 × 1,4 см, правая — 1,5 × 0,9 × 1,4 см. При гормональном исследовании выявлены повышенные уровни ЛГ — 28,2 мЕД/л (норма 2,3—5,6 мЕД/л), ФСГ — 41,59 мЕД/л (норма 2,8—20 мЕД/л), АКТГ — 787 пг/мл (норма 5—50 пг/мл, сниженный уровень тестостерона — 1,33 нмоль/л (норма 1,8—2,0 нмоль/л). При проведении кариотипирования выявлен кариотип 46XY, в связи с чем был установлен диагноз: синдром тестикулярной феминизации. Проведена гонадэктомия (удалены гонады, на латеральных полюсах рудименты фимбриальных отделов труб). Гистология гонад: гипопластичные, но правильно сформированные яички, образованные многочисленными, преимущественно мелкими семенными канальцами, выстланными преимущественно незрелыми клетками Сертоли; в части канальцев обнаружены сперматогонии и явления сперматогенеза до стадии сперматоцитов 2-го порядка; т. corpora и т. basalis утолщены, незначительная очаговая гиперплазия клеток Лейдига, недоразвитые придатки яичек. После гонадэктомии назначена терапия эстроген-гестагенными препаратами. В первые 6 мес после операции больная принимала препарат "Диане-35", на фоне приема которого формирования молочных желез отмечено не было. В дальнейшем был назначен регивидон, его прием сопровождался ростом молочных желез, выраженным увеличением массы тела — с 63 до 105 кг, появлением бледно-розовых растяжек на коже живота и груди. В течение последующих 3 лет после операции больная выросла на 15 см (с 172 до 187 см).

В возрасте 20 лет (после перенесенного ОРВИ на фоне повышения АД) появились одышка, боли и слабость в мышцах рук и ног; больная госпитализирована в кардиологический стационар с диагнозом инфекционно-аллергического миокардита.

Таблица 1

Данные гормонального анализа крови и мочи больной П. при поступлении

Показатель	Содержание	Норма
Кровь:		
АКТГ, пг/мл	149	0—46
кортизол, нмоль/л	44,6	150—650
альдостерон, пмоль/л	486	22—478
тестостерон, пмоль/л	0,3	0,2—2,7
свТ ₄ , пмоль/л	13,8	9—20
ТТГ, мЕД/л	0,8	0,25—3,5
СТГ, мЕД/л	0,2	0,01—11,5
Суточная моча:		
свободный кортизол, нмоль/сут	Менее 36	120—400

Примечание. Здесь и в табл. 2: забор крови произведен в 8:00.

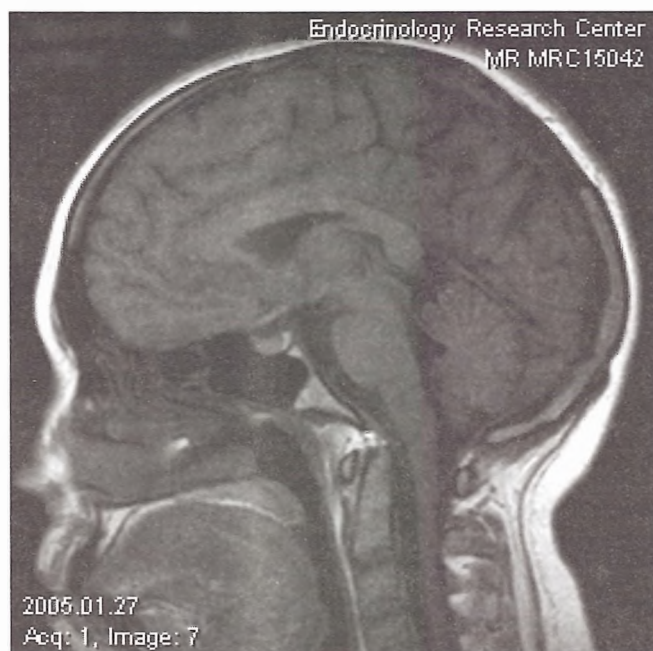


Рис. 1. МРТ головного мозга больной П.

Без патологии.

При обследовании на ЭКГ выявлены брадикардия, электролитные нарушения; измерение уровня калия не проводилось.

Через 4 года больная с клиникой вялого тетрапареза и выраженной мышечной слабости (симптомы появились также после перенесенного ОРВИ) была госпитализирована в неврологический стационар. При обследовании выявлена гипокалиемия — 1,64 ммоль/л (норма 3,6—5,5 ммоль/л). На фоне терапии препаратами калия и преднизолона (9 таблеток в сутки) состояние больной значительно улучшилось. При электромиографии данных, свидетельствующих о миопатии, нейропатии, не выявлено. При выписке рекомендован прием верошпирона (спиронолактон) по 150 мг/сут, диуретона (лизиноприл) по 10 мг/сут, прозерина 0,05% по 1 мл внутримышечно. Больная поступила в нейроэндокринологическое отделение ЭНЦ РАМН для обследования с целью уточнения генеза артериальной гипертензии и гипокалиемии.

При осмотре: рост — 187 см, масса тела — 104 кг, ИМТ — 30 кг/м². АД — 140/100 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии (диуретон 10 мг, верошпирон 150 мг/сут), пульс — 60 в минуту. Температура тела — 36,7°C. Отмечены отсутствие оволосения в подмышечных областях и скудное оволосение на лобке, евнухоидный тип телосложения, размах рук на 3 см больше длины тела. Молочные железы в стадии развития II по Таннеру. Избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки с равномерным ее распределением. На коже живота и груди растяжки белого цвета. Наследственность отягощена по гипертонической болезни.

Клинические анализы крови и мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови обнаружены низкий уровень калия — 3,31 ммоль/л (норма 3,6—5,3 ммоль/л) и повышенный уровень щелочной фосфатазы — 309 ЕД/л (норма 0—270 ЕД/л). Данные гормонального анализа крови и мочи приведены в табл. 1. Рентгенография кистей: дифференцирование костей соответствует половозрелому субъекту.

При УЗИ выявлено объемное образование правого надпочечника диаметром 2,2 см, что наряду с повышением базального уровня альдостерона потребовало проведения маршевой пробы для исключения альдостеромы. На пробе базальный уровень альдостерона и уровень после нагрузки оказались в норме. МРТ-исследование органов брюшной полости выявило гиперплазию обоих надпочечников без признаков объемного образования; по данным МРТ головного мозга патологии не выявлено (рис. 1 и 2).

Клинические данные, свидетельствующие о сочетании мужского псевдогермафродитизма с выраженной мышечной слабостью, артериальной гипертензией, гипокалиемией, повышением уровня АКТГ и низким уровнем кортизола и тестостерона в

крови, низкой экскрецией свободного кортизола в суточной моче, позволили предположить наличие у больной варианта ВДКН с дефицитом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы, что было подтверждено в ходе генетического анализа. Секвенирование гена CYP17 выявило составную гетерозиготность по 2 мутациям: делецию 2 нуклеотидов СТ в кодоне S117 (S117delCT) и замену аргинина на гистидин в кодоне 440 (R440H), причем мутация S117delCT оказалась впервые выявленной (рис. 3).

Терапия преднизолоном в дозе 7,5 мг/сут привела к значительному уменьшению мышечной и общей слабости, стабилизации АД на уровне 110/70 мм рт. ст., нормализации уровня K⁺ в крови без сопутствующей антигипертензивной терапии и применения верошпирона. В дальнейшем доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут, продолжена заместительная терапия эстроген-гестагенными препаратами (фемостон 1/5 в постоянном режиме). Данные гормонального анализа крови на фоне терапии приведены в табл. 2.

Учитывая редкость данного заболевания и часто возникающие трудности в диагностике и лечении, хотелось бы отметить особенности его клинического течения и привести рекомендации по ведению пациентов.

Дети с полным дефицитом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы рождаются с женским фенотипом; при частичном дефиците фермента у пациентов с кариотипом 46XY возможно наличие разной степени вирилизации наружных гениталий. Диагностирование чаще всего осуществляется в пубертатном возрасте, когда становится явным отставание в половом развитии ребенка. При отсутствии лечения больные умирают в молодом возрасте от эпизодов выраженной гипокалиемии и сердечно-сосудистых осложнений длительно существующей артериальной гипертензии [10].

Характерной гистологической находкой при данном заболевании является гиперплазия коры надпочечников, которая может быть как диффузной, так и диффузно-узелковой, узелковой и даже аденоматозной, что может отражать степень стимуляции надпочечников АКТГ. Яички обычно гипо-

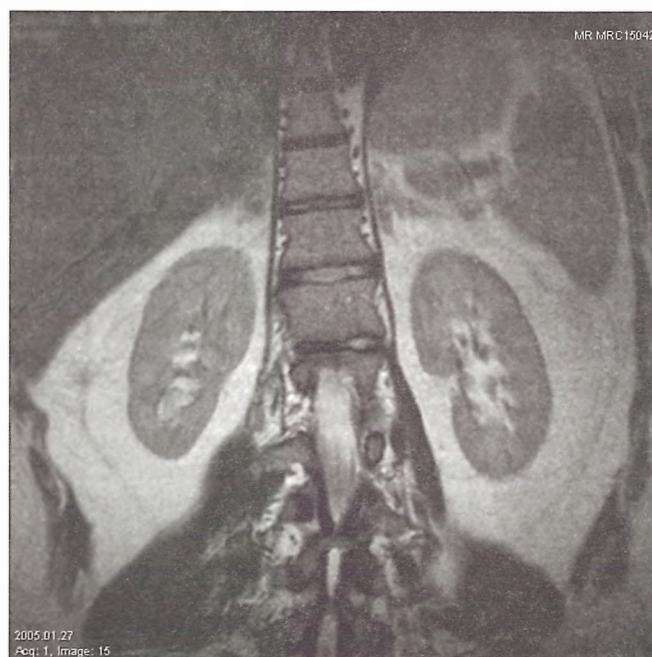


Рис. 2. МРТ органов брюшной полости больной П.

Гиперплазия обоих надпочечников.

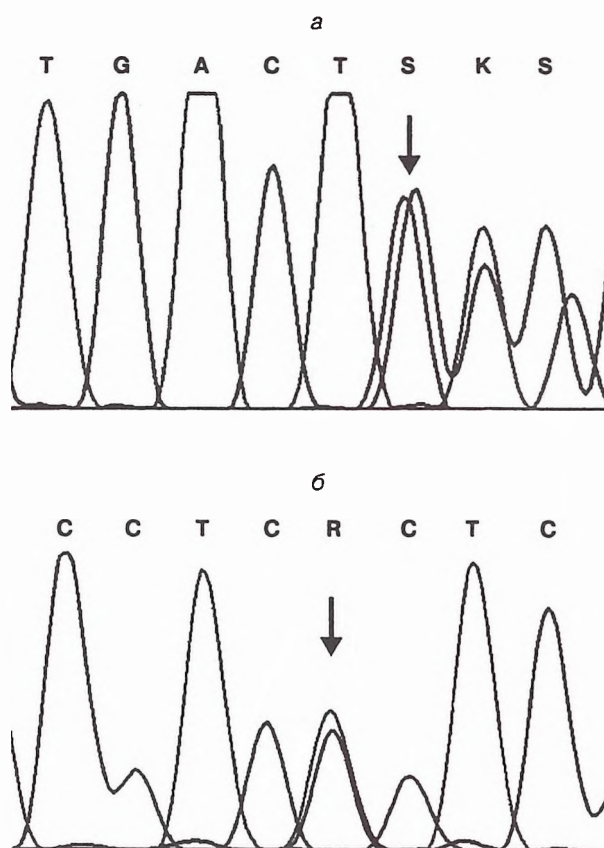


Рис. 3. Результаты секвенирования гена CYP17.

а — фрагмент последовательности экзона 2: гетерозиготная делеция 2 пар нуклеотидов СТ в кодоне серина в положении 117 (S117delCT); б — фрагмент последовательности экзона 8: гетерозиготная замена G на A в кодоне 440, приводящая к замещению аргинина на гистидин (R440H). Стрелки указывают позицию мутаций. Обозначения нуклеотидов: G — гуанин, A — аденин, T — тимин, C — цитозин, R — A или G, S — C или G, K — T или G.

плазированы с атрофичными семявыносящими канальцами, с некоторыми признаками сперматогенеза, вторичной гиперплазией клеток Лейдига. Эктопия яичек нередко приводит к ложной диагностике паховой грыжи и соответственно ее оперативному "лечению". Как и в других случаях эктопии яичек, для предотвращения злокачественного перерождения их необходимо удалить. Гистологическая характеристика яичников у пациентов с дефектом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы может быть различной. У взрослых пациентов чаще всего обнаруживаются множественные овариальные кисты, что, по-видимому, является результатом хронической гонадотропной стимуляции, фиброзные стромальные клетки без гиперплазии, фолликулы чаще атрезированы.

Как и при других вариантах ВДКН, основополагающим лечением является заместительная терапия глюкокортикоидами. При адекватно подобранной дозе препарата происходит нормализация уровней калия, ренина и альдостерона в крови, происходит постепенное снижение АД до нормальных значений. Длительно существующая гипертензия может остаться фиксированной и потребовать дополнительной антигипертензивной терапии. Препаратами выбора являются лишённые выраженного минералокортикоидного действия преднизолон (5–10 мкг/сут) и дексаметазон (0,3–

0,5 мг/сут). Ятрогенный синдром Иценко–Кушинга и глюкокортикоидный остеопороз — наиболее частые осложнения терапии глюкокортикоидными препаратами, что требует аккуратной титрации их дозы, а также профилактического, а в некоторых случаях — лечебного назначения препаратов кальция, витамина D₃, бифосфонатов [1, 2, 13].

После начала терапии глюкокортикоидами возможен выраженный натрийурез с повышением диуреза, что может привести к гиповолемическому кризу вследствие супрессии ренин-ангиотензиновой системы, нормализация функции которой занимает от нескольких месяцев до нескольких лет. Повышенный риск данного состояния имеет место у пациентов с изначально более высоким уровнем АД. При персистировании гипертензии, несмотря на терапию глюкокортикоидами, добавляются антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), блокаторы кальциевых каналов, рекомендуется ограничение поваренной соли [16].

Пациентам с дефектом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы также необходимо назначение заместительной терапии половыми гормонами для формирования вторичных половых признаков и стимуляции нормального прироста костной массы, имеющих место при половом созревании. Для достижения лучших результатов начинать ее следует в раннем подростковом возрасте или с момента диагностики, если этот период уже прошел. Пациентам с кариотипом 46XX требуется циклическая эстроген-гестагенная терапия, а пациентам с кариотипом 46XY, у которых отсутствуют мюллеровы структуры, назначаются только эстрогенные препараты в постоянном режиме. Для стимуляции развития пениса у пациентов с кариотипом 46XY и частичным дефектом фермента (наличие маскулинизации наружных гениталий) назначается заместительная терапия тестостероном. Ведение пациентов в мужском поле представляет, как правило, больше трудностей, в том числе и психологических [13].

Нарушение фертильности у пациентов обычно постоянное и необратимое, хотя в литературе описан 1 случай успешной индукции овуляции и последующей беременности у женщины с дефектом 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы с использованием аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и экстракорпорального оплодотворения [13].

Ошибочная диагностика тестикулярной феминизации и других дефектов биосинтеза или действия тестостерона у пациентов с мутациями в гене CYP17 не является редкой. Это, по-видимому, связано с тем, что измерение уровней минералокорти-

Таблица 2

Данные гормонального анализа крови больной П. на фоне лечения

Показатель	Содержание	Норма
17-ОР, нмоль/л	0,3	0,45–3,3
ДГЭА-С, нмоль/л	273	1000–5500
АКТГ, пг/мл	3,9	10–60
*АКТГ, пг/мл	4,4	

Примечание. * — забор крови произведен в 23:00.

коидов и их предшественников в крови, особенно при отсутствии указаний на наличие артериальной гипертензии, не является рутинным и доступно только в крупных узкоспециализированных клиниках мира [3].

В последние годы появились публикации о связи полиморфизма гена CYP17 с риском развития рака молочной железы, ротовой полости, гипертензии [5, 12, 15, 17].

Таким образом, синдром дефицита 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы является редким и трудно диагностируемым эндокринологическим заболеванием, с которым может встретиться в лечебной практике врач практически любой специальности, а исследование гена CYP17 с описанием его мутаций, их структурных, ферментативных и клинических последствий представляет большой практический и научный интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюльпаков А. Н., Калинин С. Ю., Рожинская Л. Я. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 6. — С. 39–43.
2. Тюльпаков А. Н., Калинин С. Ю., Калинин Н. Ю. и др. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 1. — С. 20–26.
3. Auchus R. J. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 101–119.
4. Biglieri E. G., Herron M. A., Brust N. // J. Clin. Invest. — 1966. — Vol. 45. — P. 1946–1954.
5. Chen W. C. et al. // Acta Otolaryngol. — 2005. — Vol. 125. — P. 96–99.
6. Chung B. C., Picado-Leonard J., Haniu M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 407–411.
7. Costa-Santos M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 1. — P. 49–60.
8. Gupta M. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4416–4423.
9. Kagimoto M., Winter J. S., Kagimoto K. et al. // Mol. Endocrinol. — 1988. — Vol. 2. — P. 564–570.
10. Miller W. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 1. — P. 42.
11. Mussig K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 7. — P. 4362–4365.
12. Onland-Moret C. N. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, N 4. — P. 815–820.
13. Peter M., Sippel G., Wernze H. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1993. — Vol. 45, N 1–3. — P. 107–116.
14. Picado-Leonard J., Miller W. L. // DNA. — 1987. — Vol. 6. — P. 439–448.
15. Shin M. H. et al. // Exp. Mol. Med. — 2005. — Vol. 37. — P. 11–17.
16. Uwaifo G. I. et al. C-17 Hydroxylase Deficiency (online). eMedicine.com, Inc. 2005. (cited Dec 12 2005) Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic380.htm>.
17. Whittemore A. S. et al. // Genet. Epidemiol. — 2005. — Vol. 28. — P. 244–255.
18. Yanase T. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 53. — P. 153–157.

Поступила 17.04.06

♦ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.45-008.64-036.12-02-092

Г. А. Мельниченко, Т. Л. Марьина, Г. Ф. Александрова

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПЕРВИЧНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Эпидемиология

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН) является относительно редким заболеванием. На сегодняшний день, по данным разных авторов, распространенность ПХНН в мире значительно варьирует. Например, в Европе заболеваемость ПХНН на 100 000 населения составляет 12–13 случаев, в США — примерно 5 случаев, в Новой Зеландии лишь 0,45 случая [30, 35, 36, 53]. Между тем, клиническая значимость заболевания возросла за последние десятилетия. По сравнению с 1970 г. распространенность ПХНН в общей популяции увеличилась более чем в 3 раза. Пока остается неясным, является ли данный факт действительным отражением возросшей заболеваемости ПХНН или же результатом лучшей выявляемости [23].

Классификация

За 150 лет (со времени первого клинического описания болезни Аддисона) значительно расширилось понятие об этиологической структуре над-

почечниковой недостаточности (НН). Причинами ПХНН являются [9, 42]:

- аутоиммунный аденолит;
- инфекционный аденолит: туберкулезный, грибковый (кокцидиомикоз, гистоплазмоз), вирусный (ВИЧ, цитомегаловирус);
- неоплазии (карциномы надпочечников, метастазы рака легких, желудка, молочных желез, лимфом, меланомы);
- генетические нарушения: адренолейкодистрофия, врожденная гипоплазия надпочечников, синдром резистентности к АКТГ (наследственная глюкокортикоидная недостаточность; синдром 3-А, или синдром Algroove), болезни митохондриальной ДНК (синдром Кернса—Сейра и др.), врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром Смита—Лемли—Опица;
- воздействие лекарственных препаратов (митотан, аминоглутетамид, кетоконазол, этимидат, рифампицин и др.);
- двусторонняя адреналэктомия;
- другие причины: саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз, гистиоцитоз;

— неонатальные (материнский синдром Кушинга, травмы при рождении);

— кровоизлияния и тромбоз надпочечников: синдром Уотерхауса—Фридрексена, терапия антикоагулянтами (дикумарин, гепарин), травмы (внешние и в результате инвазивных процедур), системная красная волчанка, узелковый периартериит, антифосфолипидный синдром.

Выделены 3 группы причин, ведущих к ПХНН: 1) дисгенез/гипоплазия надпочечников, 2) нарушение стероидогенеза, 3) деструкция надпочечников. В первые 2 группы входят различные генетические синдромы, приводящие к манифестации НН преимущественно в детском возрасте (с момента рождения и до 14 лет). Третья группа объединяет различные причины деструкции надпочечников (аутоиммунный или инфекционный адrenaлит, неоплазии, воздействия лекарств, амилоидоз и др.) и наблюдается главным образом у взрослых [32, 49].

Особенности современной этиологической структуры

В начале XX века основной причиной болезни Аддисона был туберкулезный процесс. Так, по данным Р. Guttman (1930), при аутопсии пациентов с болезнью Аддисона в 70% случаев надпочечники были поражены туберкулезом и в 17% случаев отмечались признаки идиопатической атрофии [28]. Открытие эффективной химиотерапии туберкулеза значительно снизило роль данной инфекции в этиологии ПХНН. В настоящее время частота поражения надпочечников при активном туберкулезе составляет примерно 5% [4].

Особенностью современной этиологической структуры ПХНН является преобладание аутоиммунного генеза заболевания. Группой авторов был проведен анализ результатов исследований, посвященных изучению распространенности этиологических форм ПХНН в европейских странах с 1972 по 1996 г., который включал 1240 больных. По полученным данным, распространенность аутоиммунной болезни Аддисона варьировала от 68 до 94%, туберкулезной формы заболевания — от 0 до 33%, а доля ПХНН другой этиологии составляли 1—22% [9]. При изучении динамики этиологической структуры ПХНН в России за 1939—1997 гг. на основе ретроспективного анализа 426 случаев, было показано изменение долей аутоиммунной и туберкулезной форм болезни Аддисона: 1939—1958 гг. — соответственно 52 и 48%, 1959—1978 гг. — 61 и 39%, 1979—1997 гг. — 85 и 15% [2]. С этими данными согласуются и результаты крупного итальянского исследования 2004 г. по изучению этиологического спектра ПХНН. Из 222 больных, включенных в исследование, аутоиммунная природа заболевания была подтверждена более чем у 70% пациентов, в то время как туберкулезный генез НН имели 13% больных. Несмотря на современные достижения в сфере этиологической диагностики НН, 3% случаев были классифицированы как "идиопатические" [23]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о постепенном патоморфозе болезни Аддисона: от туберкулезного генеза к аутоиммунному.

Этиологическая структура ПХНН значительно обогатилась за последние десятилетия благодаря обнаружению и описанию новых генетических синдромов [17], таких как синдром Кернса—Сейра и синдром Смита—Лемли—Опица. Синдром Кернса—Сейра обусловлен различными делециями митохондриальной ДНК. Клиническими проявлениями синдрома являются пигментная ретинопатия сетчатки, миопатия глазных мышц, аритмии сердца, атаксия, НН и другие эндокринопатии (сахарный диабет — СД, гипогонадизм, патология щитовидной железы, дефицит гормона роста) [15, 50]. Синдром Смита—Лемли—Опица является результатом мутации гена, кодирующего стерол-8-7-редуктазу, которая участвует в конечных этапах биосинтеза холестерина. У детей, страдающих этим синдромом, наблюдается сочетание недостаточности надпочечников с задержкой умственного развития, микроцефалией, врожденными пороками сердца, синдактилией, фоточувствительностью, недоразвитием гениталий у мальчиков [49]. Диагностика этих и других наследственных синдромов основана прежде всего на типичной клинической картине. Для верификации диагноза в связи с отсутствием в большинстве случаев, четких лабораторных критериев проводится генотипирование [51].

При рассмотрении вопроса о роли генетических нарушений в современной этиологии ПХНН необходимо отметить актуальность такого заболевания, как адренолейкодистрофия (АЛД). Синдром обусловлен мутациями гена, локализованного в терминальном сегменте X-хромосомы, кодирующего структурный белок мембран пероксисом. В результате нарушения окисления длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК) в пероксисомах они накапливаются в плазме, центральной и периферической нервной системе, яичках и надпочечниках, приводя к неврологическим нарушениям, гипогонадизму и НН. Определение ДЖК в крови позволяет поставить диагноз АЛД. Основными формами заболевания являются церебральная АЛД, адреномиелонейропатия, изолированная хроническая НН. Церебральная форма отмечается у 50% больных АЛД, манифестирует в раннем детском возрасте и характеризуется быстрым прогрессированием заболевания. Адреномиелонейропатия выявляется в 35% больных, дебютирует в молодом возрасте и развивается постепенно. У 15 % больных НН предшествует появлению неврологической симптоматики и является единственным проявлением заболевания. Отмечена высокая распространенность АЛД (20—35%) среди молодых мужчин с идиопатической болезнью Аддисона [38, 45].

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность как аутоиммунное заболевание

До появления понятия об аутоиммунной патологии случаи нетуберкулезной формы болезни Аддисона определялись как "идиопатические". Аутоиммунный адrenaлит был впервые описан Т. Аддисоном как случай идиопатического фиброза надпочечников: "Два надпочечника весили 49 гран (3 грамма), выглядели крайне маленькими и атрофированными. Их болезненное состояние не было ре-

зультатом обычной гиперплазии или злокачественного процесса, а было вызвано истинным воспалением, разрушающим целостность органов и ведущим к их сморщиванию и атрофии" [3].

Впервые критерии аутоиммунитета были сформулированы Е. Whitebsky в 1957 г. В 1993 г. С. Вона и N. Rose пересмотрели и дополнили постулаты Е. Whitebsky, на основе которых предложили следующие критерии определения заболевания как аутоиммунного [8, 37]:

1) прямые (перенос заболевания патологическими антителами или Т-лимфоцитами); 2) не прямые (воспроизведение заболевания у экспериментальных животных, изоляция аутоантител или аутореактивных Т-лимфоцитов); 3) косвенные (ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями у того же индивида и в его семье; лимфоцитарная инфильтрация органа мишени, ассоциация с определенными HLA (Human Leukocyte Antigens) гаплотипами или aberrантная экспрессия антигенов HLA II класса на органе мишени).

Таким образом, аутоиммунную природу идиопатической НН подтвердили следующие открытия [9, 47]:

1. При гистологическом исследовании коры надпочечника была обнаружена диффузная инфильтрация мононуклеарными клетками, ведущая к атрофии всех 3 слоев коры.

2. Был продемонстрирован клеточно-опосредованный иммунитет к антигенам коры надпочечников.

3. Заболевание было индуцировано у животных, путем их иммунизации экстрактами коры надпочечника.

4. Идентифицированы ферменты стероидогенеза как специфические аутоантигены.

5. Выявлены ассоциации с другими органоспецифичными аутоиммунными заболеваниями.

6. Выявлены ассоциации с генами, принимающими участие в предрасположенности к возникновению аутоиммунных процессов.

Понятие о патогенезе аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН). Патогенез аутоиммунных эндокринных заболеваний считается мультифакториальным. Антигенспецифичный ответ инициируется антигенпрезентирующими клетками (АПК). АПК захватывают молекулы антигена в нелимфоидных органах, фрагментируют антигены и мигрируют к вторичным лимфоидным органам, представляя фрагменты антигена в комплексе с белками HLA I или II класса. Затем комплекс антиген — HLA I/II класса активирует антигенспецифичные Т-хелперы (Th), взаимодействуя посредством Т-клеточного рецептора. Активированные Т-лимфоциты секретируют фактор пролиферации интерлейкин-2 (ИЛ-2) и другие цитокины, что стимулирует клеточный иммунный ответ через активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов (Th1- и Th2-хелперов), и/или гуморальный иммунный ответ — через В-лимфоциты, синтезирующие ключевые аутоантитела. Активация В-клеток Th2 осуществляется посредством секреции ИЛ-4, 5, 6. При Th1 происходит также активация мононуклеарных фагоцитов. Т-супрессоры регулируют иммунные от-

веты: при потере иммунной толерантности происходит аутоагрессия [21, 26].

При АНН в отличие от аутоиммунной тиреоидной патологии, предложенная последовательность патогенетических превращений остается только гипотетической и не изучена экспериментально. Повреждение в результате инфильтрации коры надпочечника Т-лимфоцитами, выброс ими цитокинов считают наиболее вероятными причинами деструкции. В одной из экспериментальных работ у больных ПХНН в дебюте заболевания был получен повышенный процент активированных Т-лимфоцитов крови, чего не наблюдалось у лиц с длительным анамнезом болезни [44]. При дальнейшем изучении патогенеза АНН был выявлен пролиферативный Т-клеточный ответ к белковой фракции коры надпочечника с мол. массой 18–24 кДа [11]. Также были получены данные о преобладании IgG1-ответа к ферментам стероидогенеза P450c21 (21-гидроксилаза) и P450scc (холестерин-десмолаза), что позволило сделать вывод об участии Th 1-го типа хелперов в деструкции коры надпочечников при АНН [14].

Этапы развития АНН

С высокой вероятностью провоцирующими факторами при запуске аутоиммунного процесса могут стать инфекция, медикаменты, пищевые продукты и стресс. Как и любое органоспецифичное аутоиммунное заболевание, болезнь Аддисона имеет хроническое течение с длительным "молчащим" доклиническим периодом. Выделяют следующие фазы развития заболевания: потенциальная, субклиническая, клиническая.

Потенциальная фаза характеризуется появлением аутоантител на фоне генетической предрасположенности и отсутствием нарушения функции коры надпочечников. В субклинической фазе происходит увеличение активности ренина плазмы при нормальных или низких показателях альдостерона (стадия I), затем, через месяцы или даже годы наблюдается снижение выброса кортизола на введение АКТГ (стадия II), а позже — дискретное увеличение уровня АКТГ и снижение кортизола (стадия III). Воздействие любого стрессового фактора на последней стадии (травмы, инфекции, беременность, хирургические вмешательства и др.), требующее увеличения продукции кортизола, ведет к проявлению недостаточной функции коры надпочечников. Такая последовательность развития заболевания, вероятно, обусловлена большей чувствительностью клубочковой зоны к лимфоцитарной атаке и/или защите пучковой зоны от лимфоцитарной инфильтрации на более длительный период за счет продукции высоких концентраций глюкокортикоидов и способности к регенерации. При дальнейшем прогрессировании заболевания и разрушении 90% функционирующей коры надпочечника появляются клинические признаки НН [9, 26].

Клинические формы АНН

На современном этапе АНН рассматривается как изолированная форма и в составе аутоиммун-

ных полиглангулярных синдромов (АПС) (см. таблицу). Классификация АПС была предложена Neufeld и Blizzard (1980), которые дали клиническую характеристику основных типов синдромов.

АПС 1-го типа (АПС1) — редкий аутосомно-рецессивный синдром, который манифестирует в детском возрасте с появления кожно-слизистого кандидоза (до 5-летнего возраста), затем через несколько лет присоединяется гипопаратиреоз (до 10-летнего возраста) и НН (до 15—20 лет) [43].

АПС 2-го типа (АПС2) представляет собой сочетание аутоиммунной патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб) с АНН (синдром Шмидта) и с СД 1-го типа (синдром Карпентера). Наиболее распространенной формой АПС2 является сочетание болезни Аддисона с аутоиммунным тиреоидитом [1]. В крупном исследовании (2004 г.), включавшем 129 пациентов с АПС2, синдром Шмидта наблюдался в 88,4% случаев, а синдром Карпентера — лишь в 11,6% всех случаев. При обоих типах АПС могут развиваться другие аутоиммунные заболевания. Так, например, ретроспективный анализ 146 случаев АПС2 показал, что наиболее часто среди сопутствующей патологии у пациентов с этим синдромом встречались витилиго, гипергонадотропный гипогонадизм и алоpecia [7, 46].

Около 60% случаев АНН приходится на долю АПС, которые встречаются преимущественно среди женщин. Распространенность изолированной АНН в популяции составляет примерно 40%, при этом существует относительное доминирование данной формы заболевания у мужчин [8]. Результаты исследований показывают, что риск развития АНН высок среди родственников первой линии и пациентов с аутоиммунными заболеваниями, особенно с хроническим гипопаратиреозом и преждевременным истощением яичников [19].

Ряд авторов рассматривают изолированную АНН как предстadium полиглангулярных синдро-

мов. В связи с этим у больных с АНН необходимо проводить регулярное определение серологических маркеров других аутоиммунных заболеваний. Предлагаемый алгоритм диагностического поиска включает: а) исследование каждые 2—3 года от дебюта заболевания специфических аутоантител (прежде всего тиреоидных и антител к β -клеткам поджелудочной железы, к стероидпродуцирующим клеткам, а также аутоантител к париетальным клеткам желудка, эндомиозию, митохондриальным, ядерным и т. п.); б) проведение специальных тестов (пероральный глюкозотолерантный тест, исследование гормонов щитовидной железы и т. д.), направленных на выявление субклинических нарушений функции поражаемых органов. В одной из работ такая тактика длительного динамического наблюдения больных с изолированной АНН позволила выявить у 48 % пациентов один или несколько серологических маркеров другой аутоиммунной патологии. Впоследствии, через несколько лет наблюдения, у этих пациентов отмечено наличие АПС [10, 21].

Генетические аспекты. Возникновение и развитие АНН обусловлено определенными генетическими нарушениями. Большим шагом вперед в понимании патогенеза АПС1 было открытие и клонирование гена AIRE или гена аутоиммунного регулятора [29]. АПС1 — аутоиммунное заболевание, обусловленное мутациями в одном гене. Но только мутации в обоих аллелях этого гена ведут к клиническим проявлениям синдрома. К настоящему времени описано более 50 мутаций этого гена.

Установлена взаимосвязь гаплотипов HLA II класса как с изолированной АНН, так и с АПС2. В ходе исследований выявлено, что характерные гаплотипы DR3-DQ2 и DR4-DQ8 одинаково часто встречаются у больных с обеими формами заболевания. Более того, сочетание этих гаплотипов в гетерозиготной комбинации (DR3-DQ2/DR4-DQ8) обуславливает высокий риск развития АНН. Необ-

Характеристика клинических форм АНН

Показатель	АПС1	АПС2	Изолированная НН
Пол	Ж > М	Ж > М	М > Ж
Средний возраст манифестации, годы	13	36	30
Семейный анамнез	АПС1	АНН (редко)	АНН (редко)
Генетика	Мутации AIRE-гена	HLA-DR3, DR4, DR5	HLA-DR3
Главные компоненты заболевания	Кандидоз, гипопаратиреоз, АНН	АНН, АИЗЩЖ, СД 1-го типа	АНН
АСА и/или P450C21-АТ (в дебюте болезни)	100%	100%	80%
StCa и/или P450C17-АТ и /или P450scс-АТ	62%	30%	13%
Другие аутоиммунные заболевания	11—60% Ассоциированы с клиническим гипогонадизмом или предшествуют ему Гипогонадизм, витилиго, алоpecia, атрофический гастрит, пернициозная анемия, целиакия, хронический гепатит, гипофизит, мальабсорбция и др.	0—11%	0%
Серологические маркеры других аутоиммунных заболеваний	≈ 65%	≈ 50%	≈ 50%
МРТ/КТ надпочечников	Нормальные или атрофированные надпочечники		
Гистопатология	Лимфоцитарный адrenaлит		

Примечание. StCa — аутоантитела к стероидпродуцирующим клеткам, P450C17-АТ — аутоантитела к 17 α -гидроксилазе, P450scс-АТ — аутоантитела к холестерин-десмолазе, АИЗЩЖ — аутоиммунные заболевания щитовидной железы, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография.

ходимо отметить, что DR3-DQ2/DR4-DQ8 известен как генотип высокого риска развития СД 1-го типа, но преобладающим подтипом DR4 при СД 1-го типа является DRB1*0401, тогда как при болезни Аддисона — DRB1*0404. В 2002 г. впервые был выявлен гаплотип "защиты" от болезни Аддисона: HLADRB1*01, DQA1*01, DQB1*0501 [27, 39, 54].

В настоящее время описан антиген четырех цитотоксичных лимфоцитов (CTLA-4), регулирующий активность Т-лимфоцитов. Ген расположен на 2q33-хромосоме и кодирует молекулу, являющуюся важным негативным регулятором активации Т-клеток. Данный локус имеет связь с СД 1-го типа и аутоиммунной патологией щитовидной железы. Недавно был выявлен полиморфизм гена CTLA-4, который коррелировал с изолированной АНН и АПС2 [13, 47, 50]. Одним из последних открытий в области молекулярно-генетических основ аутоиммунной болезни Аддисона является установление ассоциации АНН с геном CYP27B1 [31].

Серологические маркеры аутоиммунной деструкции. За последнее время различные ферменты, гормоны и рецепторы были идентифицированы как аутоантигены при органоспецифических заболеваниях. Специфическими аутоантигенами при АНН являются 3 главных фермента стероидогенеза — члены семейства энзимов цитохрома P450 — 17 α -ОН-гидроксилаза (P450c17), 21-ОН-гидроксилаза (P450c21), локализованные в микросомах эндоплазматического ретикулума, и холестерин-десмолаза (P450ssc), расположенная на внутренней мембране митохондрий. Активность ферментов зависит от NADPH-цитохром-P450-редуктазы. Органоспецифичным из 3 ферментов является только P450c21. P450c17 вырабатывается также в гонадах, а P450ssc представлен, помимо надпочечников и гонад, в плаценте [5].

Аутоантитела к коре надпочечника были впервые выявлены Anderson в 1957 г. методом фиксации комплемента. ACA (adrenal cortex autoantibodies) — органоспецифические аутоантитела, реагирующие со всеми тремя слоями коры надпочечника и представляющие собой IgG 1, 2 и 4-го подклассов. В настоящее время наиболее чувствительным методом их определения является метод непрямой иммунофлюоресценции. Частота выявления ACA, по данным разных авторов, варьирует от 60 до 80% [7, 12]. В 1988 г. в микросомах клеток коры надпочечника человека был обнаружен специфический белок мол. массой 55 кД, связывающий ACA, который в 1992 г., в двух независимых исследованиях у пациентов с болезнью Аддисона был идентифицирован как главный надпочечниковый аутоантиген — фермент 21-ОН-гидроксилаза. Позднее было выяснено, что антитела к этому ферменту принадлежат преимущественно к классу IgG1 [14]. В том же году Krohn путем молекулярного клонирования идентифицировал фермент P450c17 как аутоантиген, ассоциированный с АНН в рамках АПС1 [25].

В 1994 г. Furmaniak и соавт. определили, что IgG сыворотки больных с АНН, относящиеся к антителам P450c21, обуславливают значимое дозозависимое снижение активности фермента P450c21 *in vitro*. В 2005 г. было предложено два возможных ме-

ханизма угнетения активности фермента P450c21 антителами *in vitro*: а) изменение в конформации молекулы P450c21 при связывании с антителами; б) воздействие связывания с антителами на передачу электронов от NADPH-цитохром-P450-редуктазы (ЦР) к 21-гидроксилазе. В ходе экспериментов первое предположение не подтвердилось, но было выяснено, что антитела угнетали первую фазу передачи электронов от ЦР к 21-гидроксилазе. Это открытие позволило считать вероятным механизмом угнетения активности фермента P450c21 снижение его взаимодействия с ЦР [40]. Еще в 1996 г. была предпринята попытка выяснить роль ингибирующего эффекта P450c21-АТ на активность фермента P450c21 у больных с клинической и субклинической АНН. После стимуляции АКГГ ожидаемого повышения уровней 17 α -гидроксипрогестерона вследствие подавления активности 21-гидроксилазы не наблюдалось. Таким образом, патогенетическая роль аутоантител к коре надпочечников и к 21-гидроксилазе до сих пор не продемонстрирована *in vivo* [16].

Аутоантитела к 21-ОН-гидроксилазе. P450c21-АТ могут определяться путем вестерн-блоттинга с применением нативных или рекомбинантных белков или методом иммунопреципитации, при котором используется экспрессируемый *in vitro* системой транскрипции/трансляции на ретикулоцитах кролика фермент 21-гидроксилаза, меченный S₃₅. В 1997 г. группой ученых был разработан высокоспецифичный и простой в использовании метод определения P450c21-АТ на основе человеческого рекомбинантного P450c21, продуцируемого в дрожжах и меченного ¹²⁵I. Несмотря на наличие ряда методов определения надпочечниковых аутоантител, международной стандартизации и экспериментальных программ по их измерению, как, например, при СД 1-го типа (определение АТ к β -клеткам), пока не существует [48].

По данным разных авторов, частота выявления аутоантител к P450c21 при идиопатической болезни Аддисона составляет 70—90%. Несмотря на снижение частоты обнаружения P450c21-АТ с возрастанием длительности болезни аутоантитела определяются в высоком титре. Так, по данным одного из исследований, у больных с длительностью заболевания менее 2 лет P450c21-АТ определялись в 92% случаев, при большей продолжительности болезни — в 78% [23]. Эти данные согласуются с результатами других исследований с использованием всех известных методов определения аутоантител к P450c21 [22]. A. Falorni и S. Lauretti (1997) продемонстрировали одинаково высокую специфичность ACA и P450c21-АТ при обнаружении их у лиц с продолжительностью заболевания менее 15 лет. Более того, при большей продолжительности болезни высокая частота обнаружения аутоантител к P450c21 сохранялась [24]. В ряде исследований были получены данные о том, что P450c21-АТ встречаются чаще при изолированной АНН, чем при полигландулярных синдромах, а аутоантитела к 17 α -ОН и к P450ssc при изолированной АНН выявляются спорадически. При аутоиммунном поражении надпочечников могут быть выявлены ауто-

антитела и к другим компонентам коры надпочечника: к поверхности клеток, рецептору АКТГ, к кортикостероидам, но они обладают меньшей клинической значимостью [33].

Аутоантитела. Группой авторов проведены исследования по изучению локализации антигенных эпитопов фермента Р450с21, опознаваемых аутоантителами в сыворотке крови пациентов с АНН. С этой целью использовался метод вестерн-блоттинга и/или реакция иммунопреципитации. В этих экспериментах сравнивалась различная реактивность Р450с21-АТ с интактным ферментом и ферментами, содержащими N-терминальные, центральные, С-терминальные делеции. Было определено, что центральный и С-терминальный регионы аминокислотной последовательности Р450с21 (АМК с 241-й по 494-ю) вовлечены в формирование мест связывания аутоантител [41]. Аутоантитела разных сывороток показали различную реактивность с ферментом, содержащим мутации в аминокислотной последовательности, или с фрагментами фермента, что позволило думать о гетерогенности Р450с21-АТ. Значительной разницы между эпитопами, опознаваемыми аутоантителами сывороток пациентов с различными формами АНН (изолированной и в составе АПС), обнаружено не было [18, 52]. По данным литературы, гетерогенная реактивность Р450с21-АТ к 21-ОН-гидроксилазе может быть причиной различий в реактивности заболевания у взрослых и детей, т. е. за прогрессирование заболевания могут отвечать определенные эпитопы молекулы фермента. Данное предположение было сделано в связи с разницей в прогрессировании АНН у детей и взрослых. Так, было отмечено медленное развитие АНН у взрослых с АПС, несмотря на наличие надпочечниковых аутоантител в крови больных. Прогрессирование АНН у взрослых, приводящее к развернутой клинике заболевания, отмечалось только у лиц с высокими уровнями АСА и Р450с21-АТ, HLA-DR3 гаплотипом и с начальными проявлениями нарушения функции коры надпочечников. В то же время у большинства детей с наличием АСА и Р450с21-АТ в крови наблюдалось быстрое развитие болезни независимо от пола, возраста, уровня антител и стадии нарушения функции надпочечников [6]. Таким образом, опыт зарубежных исследований позволяет говорить о большой клинической значимости определения надпочечниковых аутоантител. Впервые, обнаружение АТ является ранним признаком АНН, позволяющим задолго до манифестации болезни поставить диагноз, разработать тактику ведения пациента и при необходимости назначить превентивную терапию, которая позволит предотвратить развитие острой НН, спровоцированное стрессом или инфекцией. Кроме того, назначение кортикостероидов в самые начальные стадии развития болезни, возможно, позволит предупредить или замедлить развитие аутоиммунного процесса. Так, в одной из работ было показано, что 6-месячный курс кортикостероидной терапии (по поводу офтальмопатии при болезни Грейвса) у пациента с начальной стадией субклинической АНН привел к стойкой ремиссии АНН, сохранявшейся и после отмены кортикостероидов [20]. Во-вторых, исследование

Р450с21-АТ позволяет проводить скрининг групп риска по АНН, к которым относятся лица с аутоиммунными эндокринными и неэндокринными заболеваниями и родственники пациентов с болезнью Аддисона [55]. В-третьих, была отмечена корреляция уровня аутоантител с выраженностью нарушения функции коры надпочечников: спонтанная ремиссия на начальных стадиях субклинической АНН сопровождалась полным исчезновением аутоантител, а высокий уровень антител на конечной стадии субклинического периода являлся предиктором развернутой клинической картины [34].

Проблемы в изучении патогенеза АНН. Изучение механизмов развития и прогрессии АНН представляет значительные трудности. До сих пор не идентифицированы экспериментально специфичные аутоантигены, которые реагируют с аутореактивными Т-лимфоцитами при АНН. Кроме того, нет доказательств, что аутоантитела к коре надпочечника, в том числе и к Р450с21 — основному маркеру аутоиммунной деструкции, ответственны за развитие АНН. Основными препятствиями в исследовании начальных стадий заболевания являются [37, 43]:

- трудности в получении от пациентов с субклинической и клинической формами АНН в дебюте заболевания образцов ткани коры надпочечников, инфильтрированных Т-лимфоцитами;
- отсутствие моделей спонтанного аутоиммунного адреналита на животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Недостаточность надпочечников. — М., 2002. — С. 98—107.
2. Фадеев В. В. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (этиология, клиника, заместительная терапия): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
3. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. — London, 1855 (reprinted in Med. Classics. — 1937. — Vol. 2. — P. 244—293).
4. Arlt W., Allolio B. // Lancet. — 2003. — Vol. 361, N 9372. — P. 1881—1893.
5. Auchus R. J., Miller W. L. // Endocrinology / Eds L. J. De Groot, J. L. Jameson. — 4th Ed. — Philadelphia, 2001. — P. 1616—1631.
6. Betterle C., Volpato M., Smith B. R., Furmaniak J. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 3. — P. 932—938.
7. Betterle C., Volpato M., Pedini B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 618—622.
8. Betterle C., Dalpra C., Greggio N. et al. // Ann. Endocrinol. — 2001. — Vol. 62, N 2. — P. 193—201.
9. Betterle C., Pra C. D., Mantero F., Zanchetta R. // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 327—364.
10. Betterle C., Zanchetta R. // Acta Biomed. Ateneo Parmense. — 2003. — Vol. 74, N 1. — P. 9—33.
11. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. // Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 137. — P. 225—233.
12. Betterle C., Coco C., Zanchetta R. et al. // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 19, N 1. — P. 85—99.
13. Blomhoff A., Lie B. A., Myhre A. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 7. — P. 3474—3476.
14. Boe A. S., Bredholt G., Knappskog P. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 1. — P. 49—56.
15. Boles R. G., Roe T., Senadheera D. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P. 643—647.
16. Boscaro M., Betterle C., Volpato M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 8. — P. 2801—2804.
17. Carey R. M. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 127. — P. 1103—1105.

18. Chen S., Sawicka J., Prentice L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 2977–2986.
19. Cooper G. S., Stroehla B. // Autoimmunity Rev. — 2003. — Vol. 2. — P. 119–125.
20. De Bellis A., Falorni S., Lauretti S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 2. — P. 675–678.
21. Dittmar M., Kahaly G. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 7. — P. 2983–2992.
22. Do Carmo Silva R., Kater C. E., Dib S. A. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 142, N 1. — P. 187–194.
23. Falorni A., Lauretti S., De Bellis A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1598–1604.
24. Falorni S., Lauretti S., Nikoshkov A. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1997. — Vol. 107. — P. 341–346.
25. Furmaniak J., Sanders J., Rees Smith B. // Autoimmune Endocrinopathies / Ed. R. Volpe. — Totowa; New Jersey, 1999. — P. 183–216.
26. George S., Eisenbarth M. D., Gottlieb P. A. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2068–2079.
27. Gottlieb P. A., Fain P. // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. — 2002. — Vol. 9. — P. 237–243.
28. Guttman P. H. // Arch. Pathol. — 1930. — Vol. 10. — P. 742–752.
29. Heino M., Peterson P., Krohn K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 82 — P. 143–146.
30. Jacobson D. L., Gange S. J., Rose N. R., Graham N. M. H. // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1997. — Vol. 84. — P. 223–243.
31. Jennings C. E., Owen C. J., Wilson V., Pearce S. // J. Molecul. Endocrinol. — 2005. — Vol. 34. — P. 859–863.
32. Kong M. F., Jeffcoate W. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41. — P. 757–761.
33. Lauretti S., Aubourgh P., Calcinaro F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3163–3168.
34. Lauretti S., De Bellis A., Muccitelli V. I. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3507–3511.
35. Lauretti S., Vecchi L., Santeusiano F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1762.
36. Lovas K., Husebye E. S. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 56, N 6. — P. 787–791.
37. Martorell M. P., Roep B. O., Smith J. W. // Neth. J. Med. — 2002. — Vol. 60, N 7. — P. 266–268.
38. Moser H. M. // Brain. — 1997. — Vol. 120. — P. 1485–1508.
39. Myhre A. G., Undlien D. E., Lovas K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 618–623.
40. Nikfarjam L., Kominami S., Yamazaki T. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152, N 1. — P. 95–101.
41. Nikishkov A., Falorni A., Lajic S. et al. // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162. — P. 2422–2426.
42. Oelkers W. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335, N 16. — P. 1206–1212.
43. Peterson P., Pitkanen J., Sillanpaa N., Krohn K. // Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 135. — P. 348–357.
44. Roep B. O. // Springer Semin. Immunopathol. — 2002. — Vol. 24. — P. 261–271.
45. Ronghe M. D., Barton J., Jardine G. et al. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 86. — P. 185–189.
46. Schatz D. A., Winter W. E. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2002. — Vol. 31. — P. 339–352.
47. Simmonds M. J., Gough S. C. L. // Br. Med. Bull. — 2005. — Vol. 71, N 1. — P. 93–113.
48. Tanaka H., Perez M. S., Powell M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 5. — P. 1440–1446.
49. Ten S., New M., MacLaren N. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2909–2922.
50. Vaidya B., Pearce S., Kendall-Taylor P. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 53. — P. 403–418.
51. Vaidya B., Pearce S. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150, N 5. — P. 619–626.
52. Volpato M., Prentice L., Chen S. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 111. — P. 422–428.
53. Willis A. C., Vince F. P. // Postgrad. Med. J. — 1997. — Vol. 73. — P. 286–288.
54. Yu L., Brewer K. W., Gates S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 1. — P. 328–335.
55. Zelissen P. M., Bast E. J., Croughs R. // J. Autoimmun. — 1995. — Vol. 8. — P. 121–30.

Поступила 04.04.06

© Т. Г. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, 2006

УДК 616-056.52-08-036.17-02

Т. Г. Вознесенская

ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Кафедра нервных болезней ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова

Основной проблемой с которой сталкиваются врачи, занимающиеся лечением ожирения, являются рецидивы заболевания. Можно выделить 4 основные причины рецидивов [1, 2, 4].

Первой причиной является эмоциональная нестабильность, возникающая в результате применения строгих диет, которая получила название "диетическая депрессия". Впервые "диетическую депрессию" описал А. J. Stunkard (1953), объединив под этим понятием целый комплекс отрицательных эмоциональных ощущений, возникающих у больных на фоне диетотерапии: повышенные раздражительность и утомляемость, чувство внутреннего напряжения и усталости, агрессивность и враждебность, тревожность, сниженное настроение и т. д. [8]. Высокий уровень тревоги может способствовать и формированию во время соблюдения строгих диет вегетативных кризов или панических атак. Выраженный эмоциональный и вегетативный дискомфорт приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диетических рекомендаций и к рецидиву набора массы тела.

Излишне строгие диеты, приводящие к выраженной "диетической депрессии" с последующим отказом от лечения и рецидивом заболевания, способствуют возник-

новению вторичных эмоционально-личностных нарушений: чувства вины, снижения самооценки, неверия в возможность излечения. Особенно плохо переносят диетотерапию больные с эмоциональным пищевым поведением, которые привыкли нормализовать эмоциональный дискомфорт приемом пищи и для которых еда стала лекарством [1, 6, 8].

По нашим данным, больные ожирением с эмоциональным пищевым поведением при применении изолированной диетотерапии в 100% случаев испытывают симптомы "диетической депрессии" той или иной степени выраженности [2–4]. Более того, у 30% больных ожирением без клинически выраженных форм нарушения пищевого поведения на фоне диетотерапии появляется ошутимый эмоциональный дискомфорт, заставляющий их отказываться от терапии [4, 5].

Т. Wadden привел данные по 259 пациентам, у 20% которых на фоне диетотерапии, несмотря на одновременное применение психотерапевтической коррекции, все же развились симптомы депрессии (Международный конгресс по ожирению, 31 мая — 1 июня, 2002, Севилья). Однако тяжелый депрессивный эпизод наблюдался лишь у 3% пациентов, что резко контрастирует с данными того

же автора по 133 больным, к которым был применен оперативный метод лечения ожирения. В этой группе депрессия развилась уже у 60% больных, причем в 25% случаев — тяжелая степень депрессии. Такое значительное увеличение частоты возникновения депрессии после хирургического лечения ожирения связано с двумя основными факторами: 1) после оперативного вмешательства больные вынуждены резко перейти на крайне ограниченный, непривычный для них, новый пищевой рацион, что является сильным стрессом; 2) отсутствие необходимой психотерапевтической коррекции в послеоперационный период. Декомпенсация в эмоционально-аффективной сфере после хирургической коррекции массы тела может рассматриваться как своеобразная модель развития "диетической депрессии" на фоне вынужденного ограничительного пищевого поведения. К таким же последствиям приводит и одномоментное назначение неоправданно низкокалорийных диет, что нередко наблюдается в повседневной терапевтической практике.

Та или иная степень ограничительного пищевого поведения наблюдается у каждого больного ожирением, стремящегося к снижению массы тела. Как правило, это хаотичные и несистематические пищевые ограничения, которые не приводят к похудению [6—8]. У больных ожирением ограничительное пищевое поведение может сочетаться даже с нарастанием массы тела, так как за периодами излишне строгих, но бессистемных пищевых ограничений обычно следуют периоды переедания. Особенности личности больных, а также появление у многих из них эмоционально-аффективных ("диетическая депрессия") и вегетативных расстройств при отказе от привычных продуктов питания позволяют поставить пищевую зависимость в один ряд с алкогольной, никотиновой и лекарственной. В частности, "диетическую депрессию" можно рассматривать как проявление своеобразного синдрома отмены, возникающего при отказе от выработанного десятилетиями привычного пищевого рациона. Коррекция пищевого поведения с отказом от неправильного пищевого стереотипа подчас так же сложна, как и лечение других зависимостей, и обязательно должна включать поведенческую терапию.

Вторая причина. Больной продолжает соблюдать рекомендации, но масса тела перестает снижаться на фоне продолжающейся терапии. Возникновение "весового плато" приводит к неверию в эффективность лечения и соответственно к его прекращению. В процессе терапии "весовое плато" появляется обязательно, когда, несмотря на продолжающиеся усилия врача и больного после потери 6—10 кг, масса тела прекращает снижаться. Этот период может длиться от 1 до 3 мес, а далее, если не бросить терапию, похудение продолжится. Возникновение "весового плато" объясняется прежде всего механизмами саморегуляции с незаметным для больного переходом организма на более экономный режим расходования калорий. Это сложный процесс перестройки метаболизма. Клинически он проявляется лишь рядом особенностей, которые все же возможно зафиксировать: на несколько долей градуса снижается температура тела, пациент начинает теплее одеваться, его движения становятся более медленными, становится более глубоким и продолжительным сон. Другими словами, пациент начинает тратить меньше калорий. Если больной осведомлен о закономерном наступлении в процессе лечения "весового плато", он преодолет его легко, без эмоционального срыва и не бросит выполнять предписанные врачом назначения. После периода стабилизации, если пациент продолжает соблюдать рекомендации, его масса тела вновь начинает снижаться.

Третья причина. После курса лечения больной возвращается к прежнему образу жизни и у него возникает рискованный набор массы тела. Эта часто встречающаяся

ситуация связана с тем, что до сих пор практикуются кратковременные курсы лечения в 1—3 мес и отсутствует долговременная стратегия терапии. На самом деле новые пищевые привычки, которые вырабатываются у больного на первоначальном этапе терапии, должны сохраняться у него всю жизнь. Возврат к прежнему образу жизни гарантированно приводит к рецидиву заболевания.

Четвертая причина. При назначении лечебных программ, как правило, недоучитываются особенности нарушений пищевого поведения больного, что значительно снижает эффективность терапии или приводит к возникновению "диетической депрессии". Для достижения оптимальных результатов лечения ожирения при назначении терапевтических программ необходимо учитывать тип нарушения пищевого поведения, прежде всего экстернальное и эмоциогенное пищевое поведение [1—4, 6].

Экстернальное пищевое поведение проявляется повышенной реакцией больного не на внутренние, гомеостатические стимулы к приему пищи (уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, наполненность желудка, его моторика и т. д.), а на внешние стимулы, такие как вид еды или реклама пищевых продуктов. Тучные люди с экстернальным пищевым поведением едят вне зависимости от того, когда они последний раз принимали пищу [6, 7]. При подобном типе пищевого поведения определяющее значение имеет доступность продуктов. Именно эта особенность лежит в основе переедания за компанию, перекусов на улице, избыточного приема пищи в гостях, покупки излишнего количества продуктов. По нашим данным, практически у всех пациентов с ожирением в той или иной степени выражено экстернальное пищевое поведение. Основой повышенного реагирования на внешние стимулы к приему пищи является не только повышенный аппетит, но и медленно формирующееся, неполноценное чувство насыщения. В запаздывании чувства сытости определенную роль играет и привычное, чрезмерно быстрое поглощение пищи.

Другим типом нарушения пищевого поведения является эмоциогенное пищевое поведение, которое, по нашим данным, встречается у 60% больных ожирением. Стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт; человек ест не потому что голоден, а потому что неспокоен, тревожен, раздражен, у него плохое настроение, он удручен, подавлен, обижен, раздосадован, разочарован, потерпел неудачу, ему скучно, одиноко и т. д. Другими словами, стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт. Человек заедает свои горести и несчастья. У этого типа нарушения пищевого поведения есть другие названия: гиперфагическая реакция на стресс, эмоциональное переедание, "пищевое пьянство". Образно говоря, человек с эмоциогенным пищевым поведением "заедает" свои горести и несчастья так же, как человек, привыкший к алкоголю, их запивает.

Эмоциогенное пищевое поведение может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное пищевое поведение) либо перееданием с нарушением суточного ритма приема пищи (синдром ночной еды). Эти формы встречаются в клинической практике несколько реже: компульсивное пищевое поведение — у 25%, синдром ночной еды — у 9—10% больных ожирением.

Компульсивное пищевое поведение клинически проявляется приступами переедания — не постоянными, а как бы спрессованными в короткие отрезки времени, не превышающие двух часов. При этом больной ест очевидно больше обычного и быстрее обычного. У него появляется чувство, что он не может сам регулировать свой прием пищи и остановить переедание. Потеря контроля за приемом пищи — важный диагностический признак компульсивных пищевых приступов. Прием пищи может происходить без ощущения чувства голода. Приступ переедания прерывается самопроизвольно, как правило,

из-за избыточного переполнения желудка; иногда из-за прихода посторонних, так как больные, стесняясь таких приступов, тщательно скрывают их. Во время и после приступов у пациентов появляется ощущение отвращения к себе, депрессивное состояние или чувство вины из-за переизбытка. Диагностические критерии компульсивного пищевого поведения (Binge-eating disorder) были разработаны А. J. Stunkard [8] и вошли в классификацию DSM-IV.

Синдром ночной еды проявляется клинической триадой симптомов: утренняя анорексия, вечерняя и ночная булимия, нарушения сна.

Больные с синдромом ночной еды, как правило, не принимают пищу всю первую половину дня. С утра их аппетит очевидно снижен или вообще отсутствует, вид пищи может вызывать отвращение. К вечеру они испытывают выраженное чувство голода, которое приводит к значительному переизбытку. Причем чем сильнее эмоциональный дискомфорт, тем более выражено вечернее переизбытие, когда едят избыточно много, быстро и жадно. Больные не могут заснуть, не съев избыточного количества пищи. Их сон поверхностен, тревожен, беспокойен, они могут просыпаться ночью и опять есть [3, 6, 8].

Перечисленные типы нарушений пищевого поведения всегда обостряются или появляются впервые во время назначения диетотерапии. Избежать этого возможно, лишь используя одновременно поведенческую модификацию нарушенного пищевого стереотипа и фармакотерапию. Остановимся на их основных положениях.

Лечение ожирения желательнее начинать с усиления мотивированности пациента на уменьшение массы тела. Для этого необходимо проанализировать причины, по которым больной хочет похудеть, и выяснить, кто инициировал его желание снизить массу тела. Многие пациенты хотят сделать это исключительно по рекомендации врачей или по желанию близких людей. В подобном случае мы имеем дело с недостаточной осознанностью самим пациентом своих проблем. Некоторые больные озабочены исключительно своим внешним видом и не осведомлены о том, какой вред здоровью приносит излишняя масса тела. Усиление мотивации на уменьшение массы тела следует начинать с формирования желания похудеть у самого пациента с фиксированием внимания и конкретизацией абсолютно всех положительных сдвигов, которые следуют за ее снижением. Для каждого больного, естественно, надо построить индивидуальный перечень мотивов исходя из его проблем, нужд и запросов.

Следующая задача — сформировать у больного стремление не к иллюзорным, а к реалистичным целям. Завышенные, нереалистичные желания больных могут порождать ощутимые сложности во взаимопонимании с врачом и вызывать недовольство пациента медленными темпами снижения массы тела. Далее часто следует отказ от дальнейшей терапии. Желательно сместить цель больного со стремления сбросить максимум килограммов на более важную цель — обретение хорошего соматического и эмоционального благополучия.

Следующим этапом является постепенное формирование правильного стиля пищевого поведения, которое детально описано в отечественных монографиях [1–4]. Приведем лишь несколько очень важных рекомендаций.

1. Вместо назначения какой-либо строгой диеты на первом этапе лечения надо лишь исключить из рациона пациента 2–3 его самых излюбленных и самых высококалорийных продукта, что позволит избежать возникновения "диетической депрессии", которая обязательно возникает при резкой смене привычного стиля еды.

2. Прием пищи следует увеличить до 4–5 раз в день. Дробное питание как нельзя лучше соответствует одному из принципов терапии ожирения: "Если хочешь похудеть, никогда не доводи себя до сильного голода".

3. Настоятельно рекомендуется не есть на ходу, из рук, стоя и т. д. Следует выработать у пациента привычку есть в определенное время, в одном и том же месте, за хорошо сервированным столом, в комнате, а не на кухне. Желательно постепенно выработать определенный ритуал приема пищи, который бы развивал и удовлетворял эстетические запросы пациента и препятствовал незаметному, машинальному переизбытку.

4. Все пищевые ограничения пациента рекомендуется обязательно распространять на всю его семью. Дома ни в коем случае не должны находиться продукты, которые запрещены больному. Эта рекомендация позволяет снизить экстернальное пищевое поведение, избежать ненужной напряженности в семье и сделать близких не пассивными наблюдателями, а единомышленниками и активными участниками процесса похудения пациента.

5. Надо попытаться прервать у больного привычный стереотип — успокаиваться, принимая пищу. Чтобы уменьшить проявления эмоциогенного пищевого поведения, следует научить пациента различать состояния голода и эмоционального дискомфорта; затем предложить отличные от приема пищи способы расслабления. Это могут быть физическая нагрузка, аутогенная тренировка, разговор по телефону, раскладывание пасьянсов, музыка, вязание, шитье, прогулка, душ, ванна, танцы и т. д. Пациенту надо помочь выбрать наиболее приемлемый для него способ психической релаксации.

Современные препараты, используемые в настоящее время для терапии ожирения и коррекции пищевого поведения, делятся на 2 класса: центрального и периферического действия.

Из препаратов центрального действия следует упомянуть флуоксетин, который относится одновременно и к антидепрессантам, и к анорексигенным средствам. Назначение флуоксетина при ожирении с нарушенным пищевым поведением патогенетически оправданно, так как при этом нормализуется нарушенный серотониновый обмен в ЦНС. Флуоксетин используется в дозе 20–40 мг в день в течение 3 мес. Он показан больным ожирением, у которых наблюдаются сниженная насыщаемость, эмоциогенное пищевое поведение, тревожно-депрессивные расстройства, хронические болевые синдромы, панические атаки. Его рекомендуется назначать и тем больным, у которых декомпенсация в психической и психовегетативной сферах произошла на фоне предшествующей диетотерапии [5].

Другой препарат центрального действия — сибутрамин. Он воздействует не только на серотонинергические, но и на норадренергические системы мозга. Этот препарат снижает аппетит, повышает чувство насыщаемости, уменьшает количество потребляемой пищи, нормализует пищевое поведение, корригирует состояние психической и психовегетативной сферы. Снижению массы тела способствует и усиление основного обмена, происходящего в результате стимуляции норадренергических систем. Однако не следует назначать сибутрамин высокотренированным пациентам, склонным к тахикардии и/или паническим атакам, а также при стойкой артериальной гипертензии.

Из препаратов периферического действия основным и лидирующим является ксеникал. Препарат действует исключительно в кишечнике, где частично блокирует липазу — фермент, расщепляющий жиры. Нерасщепленные жиры не могут пройти через стенку кишечника и выводятся из организма вместе с калом. Рекомендуемый режим приема — трижды в день с основными приемами пищи. Препарат разрешен к длительному применению (до 4 лет) [9]. Ксеникал можно использовать не только как лечебное средство, но и как диагностическое. Пациенту объясняют механизм действия ксеникала и просят следить за изменениями стула. Если он становится жирным и маслянистым, следовательно, пациент переизбыт

жиры. Существенно, что пациент сам убеждается в пере-
едании жиров, которое часто первоначально отрицает —
не из-за сознательного желания ввести врача в заблуж-
дение, а просто по незнанию. Как правило, пациенты
учитывают лишь видимый животный жир и полностью
игнорируют скрытые жиры. Кроме того, некоторые па-
циенты, перейдя на растительную пищу, начинают зло-
употреблять растительными маслами, забывая об их
очень высокой калорийности. Таким образом, появле-
ние жирного стула на фоне приема препарата служит
своеобразным маркером излишнего потребления жиров
и требует проведения коррекции пищевого рациона.

Ксеникал позволяет пациенту самостоятельно по ме-
ре изменения стула самому вносить коррективы в свой
рацион, оценивать успехи перехода на правильное пита-
ние, самому ликвидировать последствия ситуационного
переедания. В данном случае мы можем говорить об ис-
пользовании в терапии своеобразного механизма биоло-
гической обратной связи. Следует обратить внимание на
то, что ксеникал у пациентов с нарушениями пищевого
поведения всегда применяется на фоне обязательной по-
веденческой модификации.

Таким образом, лечение ожирения должно быть обяза-
тельно комплексным и включать как фармакологические,
так и нефармакологические средства терапии. Причем ле-
карственные препараты являются вспомогательным сред-
ством лечения. Основной задачей врача является выработка у
больного новых долговременных навыков правильного пи-
щевого поведения и физической активности, которые

должны с ним остаться на всю жизнь. Все применяемые
средства (как фармакологические, так и немедикаментоз-
ные) нацелены на решение первостепенной задачи — фор-
мирование правильного образа жизни пациента с ожирени-
ем, так как только это может явиться залогом отсутствия ре-
цидивов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л. и др. // Неврология в общесоматической практике / Под ред. А. М. Вейна. — М., 2001. — С. 283—301.
2. Вознесенская Т. Г. Церебральное ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
3. Вознесенская Т. Г., Вахмистров А. В. // Журн. неврол. и психиатр. — 2001. — № 12. — С. 19—24.
4. Ожирение / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М., 2004.
5. Сафонова В. А. Лечение ожирения флуоксетином: Дис. ... канд. мед. наук. — 2000.
6. The Eating Disorders // Ed. A. James Giannini, Andrew E. Slaby. — New York, 1993.
7. Paul Rozin. Towards a Psychology of Food Choice. — 1998.
8. Stunkard A. J. // American Psychiatric Association Annual Review / Eds R. E. Hales, A. I. Francis. — Washington, 1985. — Vol. 4. — P. 419—442.
9. Torgerson J. S., Hauptman J., Boldrin M. N., Sjostrom L. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 155—161. Erratum in: Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 3. — P. 856.

Поступила 02.05.06

♦ ЮБИЛЕЙ

АЛЕКСАНДР СЕРГЕЕВИЧ АМЕТОВ

(к 65-летию со дня рождения)



Исполнилось 65 лет известному эндокринологу Александру Сергеевичу Аметову, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ. После окончания Каунасского государственного медицинского института А. С. Аметов поступил в аспирантуру в ГИДУВ Минздрава СССР, которую успешно завершил, выполнив кандидатскую диссертацию "Гормон роста и тиреоидные гормоны при акромегалии".

В дальнейшем научные интересы А. С. Аметова были сосредото-
чены в области эндокринологии и радиологии. В 1980 г. А. С. Аметов защитил диссертацию на степень доктора меди-
цинских наук "Клиническое значение радиоизотопных методов
в диагностике заболеваний системы гипоталамус—гипофиз—
кора надпочечников", в которой была разработана диагностика
различных эндокринных заболеваний с помощью радиоизотоп-
ных методов. В 1983 г. А. С. Аметову присвоено звание профес-
сора. С 1972 г. ведет научную, научно-педагогическую и обще-
ственную деятельность.

С 1991 г. — директор центра ВОЗ по обучению и информа-
тике в области диабета.

Проф. А. С. Аметовым опубликовано более 500 печатных
работ. Он имеет 14 авторских свидетельств и патентов на изобретения (в том числе 5 международных), 26 учебных лекций, 12
методических рекомендаций, 59 печатных работ, опубликован-
ных в зарубежной печати.

Основные научные исследования А. С. Аметова посвящены
изучению функциональных взаимоотношений между гормона-
ми при болезни Иценко—Кушинга, акромегалии и диффузном
токсическом зобе. На основании установленных физиологиче-
ских закономерностей им разработаны комплексная программа
и алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний сис-
темы гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников: первичного
и вторичного гиперкортицизма, первичного и вторичного гипе-
ральдостеронизма; диффузного токсического зоба, а также пер-
вичного и вторичного гиперпаратиреоза, что нашло отражение
в печатных работах. Главные научные исследования последних
лет посвящены изучению вопросов патогенеза и лечения сахар-
ного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии при сахар-
ном диабете, обоснованию патогенетических методов терапии и
профилактики.

Под руководством и при непосредственном участии А. С.
Аметова разработаны и созданы 23 набора для медицинского
микроанализа белковых, стероидных и тиреоидных гормонов.

Разработана методология медицинского использования радиоиммунологического определения кортизола, прогестерона, инсулина, тироксина, эстриола и ферритина.

Под его руководством защищены 89 кандидатских и 8 докторских диссертаций.

В рамках Международной программы "Диабет" проф. А. С. Аметовым создана и функционирует сеть учебно-консультативных центров по сахарному диабету в 37 городах России и СНГ.

Профессор А. С. Аметов — председатель специализированного совета РМАПО Д 208.071.05, президент Международной

программы "Диабет", член президиума Всероссийского общества эндокринологов, член Европейской ассоциации по изучению диабета, главный редактор двух международных журналов: "Диабет. Образ жизни" и "Диабетогрфия", член редколлегий и редсоветов журналов "Остеопороз и остеопатия", "Сахарный диабет", "Клиническая тиреоидология", "Consillium Medicum".

Сотрудники проф. А. С. Аметова сердечно поздравляют юбиляра, желают ему отличного здоровья и высокой научно-трудовой активности

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ В 2006 г.

Клиническая эндокринология

- Аверьянов А. П. Вегетативный гомеостаз и особенности адаптации у детей с ожирением 6, 21—26
- Астафьева Л. И., Марова Е. И., Кадашев Б. А., Коршунов А. Г. Сравнительное исследование пролактинсекретирующих и гормонально-неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией, 3, 30—33
- Асфандиярова Н. С., Шатров В. В., Гарипов Г. К. Сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вирусов семейства Paramyxoviridae при сахарном диабете 6, 18—21
- Бровкина А. Ф., Стояхина А. С. Классификация эндокринной офтальмопатии, 5, 11—14
- Бутнориене Ю., Норкус А., Шульцайте Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа и других нарушений углеводного обмена в одном из районов Литовской Республики 3, 17—21
- Вассерман Л. И., Трифонова Е. А., Шелкова О. Ю. Эмоционально-личностные факторы формирования отношения к болезни у больных сахарным диабетом 1-го типа, 1, 6—10
- Веровой А. Ф., Абдалкина Е. Н. Влияние нарушенного углеводного обмена на течение ишемической болезни сердца 5, 17—20
- Герасимов Г. А., Иванова Л., Назаров А., Назаров Ч., Оразов А., Тураева Ш., Хасанова Д. Устранение дефицита йода в питании населения Туркменистана путем всеобщего йодирования пищевой поваренной соли: результаты национального репрезентативного исследования 2004 г. 4, 13—16
- Голихина Т. А., Матулович С. А., Шумливая Е. О. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Краснодарском крае 6, 34—36
- Древал А. В., Шестакова Т. П., Нечаева О. А. Эффективность йодной профилактики у беременных с диффузным нетоксическим зобом в районе с легким йодным дефицитом 1, 19—22
- Древал А. В. Нарушенный баланс глюкозы и семь подтипов сахарного диабета, выявляемые с помощью внутривенного теста толерантного к глюкозе 6, 3—10
- Емельянов А. О. Опыт применения помповой терапии и CGMS в практической диабетологии 3, 10—12
- Иловайская И. А., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Арапова С. Д., Астафьева Л. И., Кадашев Б. А., Мельниченко Г. А. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения сандостатина ЛАР 4, 34—38
- Касаткина Э. П. Актуальные проблемы тиреоидологии: профилактика йоддефицитных заболеваний 6, 30—33
- Кравец Е. Б., Юрченко Е. В., Фрейдин М. Б., Самойлова Ю. Г., Солодилова Е. А. Взаимосвязь J/D-полиморфизма гена ACE и T174M-полиморфизма гена AGT с диабетическими микроангиопатиями у детей и подростков 1, 3—6
- Кравец Е. Б., Рязанцева Н. В., Яковлева Н. М., Чудакова О. М. Патология мембраны тромбоцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета 1-го типа 6, 10—14
- Кураева Т. Л. Аналоги инсулина в лечении сахарного диабета у детей и подростков 3, 13—17
- Малиевский О. А., Мурзабаева С. Ш., Климентьева М. М. Экономические аспекты неонатального скрининга на гипотиреоз 5, 3—5
- Марова Е. И., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Арапова С. Д. Влияние десмопрессина на продукцию кортикостероидов у больных с различными формами гиперкортицизма 1, 14—18
- Марова Е. И., Арапова С. Д., Трунин Ю. К., Колесникова Г. С. Ранние и отдаленные результаты нейрохирургического лечения болезни Иценко—Кушинга 4, 16—21

- Метревели Д. С., Сулханишвили М. З., Маргвелашвили М. З. Распространенность ретинопатии среди больных сахарным диабетом 2-го типа 4, 6—8
- Мычка В. Б., Масенко В. П., Чазова И. Е. Особенности терапевтического подхода к лечению артериальной гипертензии у пациентов с инсулинорезистентностью 5, 5—10
- Насирова У. Ф. Влияние дефицита йода на состояние щитовидной железы и нервно-психическое развитие детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом 5, 15—17
- Новицкий В. В., Кравец Е. Б., Колосова М. В., Степная Е. А., Юрченко Е. В., Кошечев Т. Ю. Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей 4, 3—6
- Овсепян М. Р., Бояджян А. С., Оганесян Л. П. Активация системы комплемента по классическому и альтернативному пути при длительном течении сахарного диабета 2-го типа 6, 14—17
- Панфилова Е. В., Карева М. А., Колесникова Г. С., Яровая И. С., Иванова О. Н., Атаманова Т. М., Прокофьев С. А., Семичева Т. В., Рубцов П. М., Петеркова В. А. Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников у девочек-подростков 5, 26—31
- Поляруш Н. А., Дворянина И. В., Мочалов А. А., Феликсова И. В. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчно-каменной болезнью 6, 26—30
- Пронин В. С., Агаджанян С. Э., Гитель Е. П., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И., Алексеева Т. М., Анциферов М. Б. Особенности клинического течения акромегалии и лечебной тактики в зависимости от возраста пациентов при начале заболевания 3, 33—40
- Самсонова Л. Н., Ивахненко В. Н., Пыков М. И., Науменко Л. Л., Ибрагимова Г. В., Рябых Г. В., Евдокимова Ю. А., Касаткина Э. П. Йодная профилактика и состояние здоровья детей первого года жизни, проживающих в промышленном мегаполисе с легким дефицитом йода 6, 36—39
- Сахнов С. Н., Гамзатов О. Г., Битюков Ю. В., Малафеев А. В., Муратов А. В., Мирошникова В. Ю., Мова Т. А. Офтальмохирургическая помощь больным сахарным диабетом в Краснодарском филиале ГУ МНТК "Микрохирургия глаза" 3, 7—9
- Семичева Т. В., Горелышев С. К. Гамартумы гипоталамуса у детей 4, 21—27
- Сидоров П. И., Соловьев А. Г., Новикова И. А., Мулькова Н. Н. Внутренняя картина болезни при сахарном диабете и ее зависимость от психодинамических особенностей нервной системы 3, 3—7
- Суплотова Л. А., Храмова Е. Б., Макарова О. Б., Южакова Н. Ю., Баркова Т. В., Михальчук В. В. Результаты неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников 4, 31—34
- Тюляков А. Н., Калинин Н. Ю., Кареева М. А., Петеркова В. А., Семичева Т. В., Свердлова П. С., Рубцов П. М. Липоидная гиперплазия надпочечников, обусловленная ранее неизвестными мутациями гена STAR 5, 21—26
- Уирт А. Снижение массы тела и улучшение состояния у больных с ожирением после применения препарата ксеникал (орлистат): XXL — исследование в сети первичной медицинской помощи 3, 21—25
- Ушакова О. В., Шапиро И. А. Фармакоэкономическое обоснование перевода больных сахарным диабетом 1-го типа на инсулиновый аналог короткого действия Аспарт (Новорапид®) 4, 9—12
- Чапова О. И., Болотова Н. В., Кац И. В. Особенности поражения центральной нервной системы у детей при сахарном диабете 1-го типа 1, 11—14

- Шамов И. А., Ахмедов И. Г., Багомедова Н. В., Омарова Х. Г. Распространенность ожирения в Республике Дагестан 3, 26—30
- Шириев С. В., Заморина С. А. Влияние хорионического гонадотропина на активность моноцитов в зависимости от фаз менструального цикла 5, 31—34
- Ширяева Т. Ю., Фофанова О. В., Удалова Н. В., Медведева Н. А. Эффективность и безопасность заместительной терапии препаратом гормона роста "Сайзен" в новой форме выпуска 4, 28—31

В помощь практическому врачу

- Витебская А. В., Васюкова О. В. Диагностика инсулинорезистентности у детей и подростков 6, 39—41
- Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Абесадзе И. А., Юшков П. В., Егорычева Е. К. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (лекция) 1, 22—25
- Трошина Е. А., Платонова Н. М. Современные стандарты эпидемиологических исследований в тиреоидологии 4, 39—42

Заметки из практики

- Андрианов А. Тошачковая гипогликемия у пациентки, не страдающей сахарным диабетом 3, 45—49
- Бабарина М. Б., Секинаева А. В., Гиниятуллина Е. Н., Рожинская Л. Я. Случай ольфактогенитальной дисплазии (синдром Каллмана) у женщины 1, 26—27
- Бабарина М. Б., Комшилова К. А., Сморош В. Н., Кузнецов Н. С., Рожинская Л. Я. Скрытая форма феохромоцитомы надпочечника 4, 43—45
- Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н., Пищулин А. А., Яровая И. С., Тюльпаков А. Н. Болезнь Иценко—Кушинга на фоне синдрома тестикулярной феминизации 3, 40—43
- Дзеранова Л. К., Тюльпаков А. Н., Пигарова Е. А., Рубцов П. М., Артемова А. М., Воронцов А. В., Яровая И. С., Рожинская Л. Я., Дедов И. И. Новая мутация в гене CYP17: описание клинического случая 6, 41—46
- Древалъ А. В., Камынина Т. С., Нечаева О. А., Тишенина Р. С., Орлова Е. М. Полигландулярный аутоиммунный синдром I типа 5, 35—37
- Малиевский О. А., Нурмухаметова Д. С., Петеркова В. А., Орлова Е. М., Семичева Т. В., Хебнер А. Синдром Олгрэва (триплет А) в практике детского эндокринолога 3, 43—44

Экспериментальная эндокринология

- Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д., Потапов П. П. Изменения энергетического обмена и повреждение нервных клеток у крыс при многократном введении высоких доз инсулина 1, 28—31
- Телушкин П. К., Ноздрачев А. Д., Потапов П. П., Медведева Н. Б. Показатели метаболизма у крыс при многократной инсулиновой гипогликемии 5, 44—47
- Шестакова С. А., Степанов Р. П., Григоренко Г. А., Федорова Н. В., Тишкова Ю. Н. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете 5, 37—43

Обзоры

- Азиев М. Т., Алтынбаев У. Р., Серезин И. Н., Шамратова А. Р. Роль ренин-ангиотензивной системы глаза в патогенезе диабетической ретинопатии 1, 47—49
- Бабишев В. Н. Рецепторные механизмы действия половых гормонов. Может ли рецептор работать без лиганда? 1, 32—38
- Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Современные представления о действии тиреотропного гормона на костную ткань 2, 48—54
- Бондарь И. А., Климонтов В. В. Роль дисфункции клубочковых клеток в развитии диабетической нефропатии 4, 45—49
- Ванушко В. Э., Фадеев В. В., Латкина Н. В., Федак И. Р., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А., Курилова О. А. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба 3, 50—56
- Васюкова О. В., Витебская А. В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии 2, 3—7
- Ветшев П. С., Подзолков В. И., Родионов А. В., Полунин Г. В. Первичный гиперальдостеронизм: к 50-летию со дня описания синдрома Кона 2, 27—35
- Вознесенская Т. Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления 6, 51—54
- Галкина Н. В., Мазурина Н. В., Трошина Е. А. Диффузный эутиреоидный зоб (эпидемиология, этиология и патогенез, роль генетических факторов в развитии, лечение) 4, 49—56
- Гончаров Н. П., Каця Г. В. Дегидроэпиандростерон и адренархе 2, 16—21
- Данилова Л. И., Валуевич В. В. Радиойодтерапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы 2, 43—47
- Кабельническая Л. А., Петрова Е. Б., Трошина Е. А., Платонова Н. М., Мельниченко Г. А. Подострый тиреоидит 2, 35—43
- Караченцев А. Н., Мельниченко Г. А. Выбор оптимального гестагена для комбинированной заместительной гормонотерапии в пери- и постменопаузе 2, 7—16
- Мельниченко Г. А., Марьяна Т. А., Александрова Г. Ф. Современные аспекты этиологии и патогенеза первичной хронической надпочечниковой недостаточности 6, 45—51
- Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Беляева А. В., Мельниченко Г. А. Новые возможности лечения постменопаузального остеопороза: стронция ранелат ("Бивалос") 5, 47—55
- Румянцев А. В., Ильин А. А., Румянцев П. О. Клинико-генетические аспекты диагностики и лечения наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы 2, 21—27
- Ясинская И. М., Сумбаев В. В. Универсальная и комплексная энзимологии ароматазы 1, 39—47

Рецензия

- Гончаров Н. П. Рец. на книгу: Андрология (Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы) / Под ред. E. Neischlag, H. M. Behre 1, 50

Хроника

- Гончаров Н. П. Информация о конгрессе по андрологии 1, 51—53

Юбилей

- Аметов А. С. (к 65-летию со дня рождения) 6, 54—55
- Исламбеков Р. К. (к 80-летию со дня рождения) 2, 55
- Кандров В. И. (к 75-летию со дня рождения) 4, 56