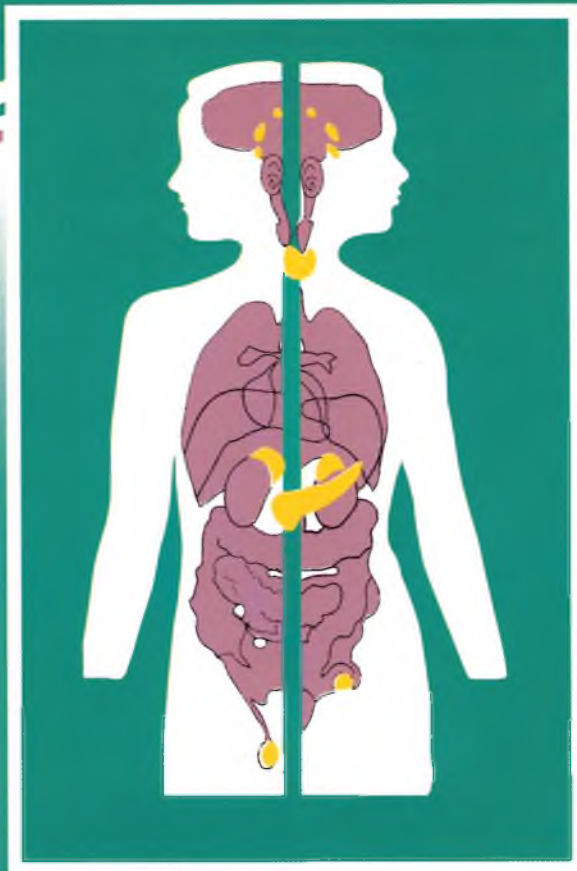




1
А56Р4
П57510

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1.2007

Том 53

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

119435 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. Четчикова
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор В. С. Смирнова

Сдано в набор 06.10.2006.
Подписано в печать 15.11.2006.
Формат 60 × 88 $\frac{1}{4}$
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35.
Усл. кр.-отг. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,07.
Заказ 21.

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. 2007. Т. 53. № 1. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2007

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 53

январь—февраль

1 • 2007

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

- Недосугова Л. В., Ланкин В. З., Резник С. М., Балаболкин М. И., Антонова К. В., Арзамасцева Н. Е., Коновалова Г. Г. Влияние метформина на выраженность окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа 3
- Эртель Л. А. Информированное добровольное согласие в клинической практике педиатра применительно к сахарному диабету у детей 7
- Древал А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. Корреляция уровня Hb A_{1c} и постприандиальной гликемии в пероральном тесте толерантности к глюкозе у больных сахарным диабетом 2-го типа 10
- Древал А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. Динамика постприандиальной гликемии, массы тела и сердечно-сосудистых показателей на фоне монотерапии метформином больных сахарным диабетом 2-го типа 18
- Оорзхак У. С., Таранушенко Т. Е., Салмина А. Б., Панфилова В. Н., Михуткина С. В. Апоптоз адипоцитов и прогрессирующие формы ожирения у детей 24
- Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н., Рожинская Л. Я., Марова Е. И. Стероидогенез в коре надпочечников и секреция надпочечников андрогенов при болезни и синдроме Иценко—Кушинга 26
- Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Биохимические маркеры врожденной дисфункции коры надпочечников и нарушенный стероидогенез 30
- Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Гончаров Н. П., Кац Л. Е., Кац Г. В., Колесникова Г. С., Ильин А. В., Мельниченко Г. А. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов — патогномоничный лабораторный признак феохромоцитомы 33
- Измозжерова Н. В., Попов А. А., Стрюкова О. Ю., Андреев А. Н., Тагильцева Н. В. Частота тиреоидной и сердечно-сосудистой патологии у женщин в климактерическом периоде 36
- Дедов И. И., Хаитов Р. М., Алексеев Л. П., Болдырева М. Н. Новые возможности генотипирования в прогнозировании вероятности развития аутоиммунных заболеваний 40
- Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А., Адамская Е. И., Кадашев Б. А., Астафьева Л. И., Яцишина О. Н., Шкарубо А. Н. Рецепторы половых гормонов в пролактиномах гипофиза у больных разного пола 42

Обзор

- Витебская А. В. Современные тенденции в диагностике и терапии идиопатической низкорослости 46

Рецензия

- Абусуев С. А. В. В. Фадеев. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. 53

Юбилей

- Марова Е. И. (к 75-летию со дня рождения) 55

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Nedosugova L. V., Lankin V. Z., Reznik S. M., Balabolkin M. I., Antonova K. V., Arzamastseva N. Ye., Konvalova G. G. Effect of metformin on the magnitude of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus 3
- Ertel L. A. Informed consent as applied to children with diabetes in a pediatric clinical practice 7
- Dreval A. V., Redkin Yu. A., Bogomolov V. V. Correlation Level of Hb A_{1c} and postprandial glycemia in type 2 diabetes in the oral glucose tolerance test 10
- Dreval A. V., Redkin Yu. A., Bogomolov V. V. Postprandial glycemia, body weight, and cardiovascular parameters in diabetes type 2 in metformin monotherapy 18
- Oorzhak U. S., Taranushenko T. Ye., Salmina A. B., Panfilova V. N., Mikhutkina S. V. Adipocytic apoptosis and progressive obesity in children 24
- Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Todua T. N., Rozhinskaya L. Ya., Marova Ye. I. Adrenal cortical steroidogenesis and adrenal androgen secretion in Cushing disease 26
- Goncharov N. P., Kolesnikova G. S. Biochemical markers of congenital adrenal hyperplasia and impaired steroidogenesis 30
- Kuznetsov N. S., Beltsevich D. G., Goncharov N. P., Kats L. Ye., Katsia G. V., Kolesnikova G. S., Ilyin A. V., Melnichenko G. A. Elevated level of methylated catecholamine derivatives is a pathognomic laboratory sign of pheochromocytoma 33
- Izmozherova N. V., Popov A. A., Struykova O. Yu., Andreyev A. N., Tagiltseva N. V. Incidence of thyroid and cardiovascular diseases in menopausal females 36
- Dedov I. I., Khaitov R. M., Alekseyev L. P., Boldyreva M. N. New possibilities of genotypic in the prediction of the likelihood of autoimmune diseases 40
- Babichev V. N., Marova Ye. I., Kuznetsova T. A., Adamskaya Ye. I., Kadashev B. A., Astafyeva L. I., Yatsishina O. N., Shkarubo A. N. Sex hormone receptors in pituitary prolactinomas 42

Review

- Vitebskaya A. V. Current trends in the diagnosis and treatment of idiopathic dwarfism 46

Book Review

- Abususyev S. A. V. V. Fadeyev. Thyroid diseases in a mild iodine-deficiency region 53

Anniversary

- Marova Ye. I. (on the 75th anniversary) 55

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

А56847
1757510

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].015.42

Л. В. Недосугова¹, В. З. Ланкин², С. М. Резник¹, М. И. Балаболкин¹, К. В. Антонова¹,
Н. Е. Арзамасцева², Г. Г. Коновалова²ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА¹ММА им. И. М. Сеченова, ²НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоцразвития РФ, Москва

Конечные продукты гликозилирования, образующиеся при сахарном диабете, способствуют увеличению атерогенной окислительной модификации ЛПНП. Проведено сравнительное исследование влияния компенсации углеводного обмена на параметры свободнорадикального окисления у больных сахарным диабетом 2-го типа, получавших метформин (глюкофаж, фирма "Никомед") — 1-я группа (n = 40) и препараты сульфанилмочевины — 2-я группа (манинил — 15 пациентов, диабетон — 15 пациентов). Компенсация углеводного обмена приводила к снижению выраженности окислительного стресса, что проявлялось в понижении уровня первичных (липогидропероксиды) и вторичных (МДА) продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП и повышении активности ферментов антиоксидантной защиты. Однако при идентичной степени компенсации углеводного обмена, определяемой по уровню Hb A_{1c} и липидов плазмы в обеих группах, у пациентов 1-й группы, получавших метформин, уровень липопероксидов плазмы снизился более чем в 5 раз по сравнению с пациентами 2-й группы, а скорость окисляемости ЛПНП замедлилась в 4,5 раза. Такое выраженное влияние метформина на снижение проявлений окислительного стресса свидетельствует о его антиоксидантном эффекте, независимом от гипогликемизирующего действия препарата.

Ключевые слова: липопротеиды низкой плотности, липогидропероксиды, малоновый диальдегид, ферменты антиоксидантной защиты.

The final glycated products forming in diabetes contribute to the higher atherogenic oxidative modification of low-density lipoproteins (LDL). The impact of glycemic control on the parameters of free radical oxidation was comparatively studied in patients with type 2 diabetes who received metformin (Glucophage, Nycomed) (Group 1, n = 40) and sulfonylurea preparations (Group 2, n = 30, out of them 15 patients took maninil and 15 had diabeton) good glycemic control caused the magnitude of oxidative stress to reduce, which appeared as the decreased levels of primary (lipid hydroperoxides) and secondary (malonic dialdehyde) products of free radical oxidation in LDL and as the enhanced activity of antioxidative defense enzymes. However, with the identical degree of glycemic control, which was determined by the level concentrations of Hb A_{1c} and lipids in both groups, the plasma levels of lipid peroxides decreased by more than 5 times in Group 1 patients receiving metformin than in Group 2 patients and the rate of LDL oxidability reduced by 4.5 times. Such a marked effect of metformin on the attenuated manifestations of oxidative stress is indicative of its anti-oxidative effect independent of the hypoglycemic effect of the drug.

Key words: low-density lipoproteins, lipid hydroperoxides, malonic dialdehyde, antioxidative defense enzymes.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [14, 29]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных СД2 в 3 раза выше, чем у населения в целом [13, 28]. При этом в 80% случаев причиной смерти является атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов [16]. В целом от заболеваний, обусловленных атеросклерозом, умирает больше больных диабетом, чем от всех других причин вместе взятых [1]. Важную роль в прогрессировании атеросклеротических поражений сосудов при диабете может играть активация процессов свободнорадикального окисления, в частности образование окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, что может сопровождаться модификацией этих частиц и их усиленным поглощением моноцитами-макрофагами, которые трансформируются в пенистые клетки, участвующие в предатерогенной липидной инфильтрации стенки сосуда [3, 5].

Основным фактором, вызывающим атерогенную модификацию ЛПНП in vivo, являются карбоксильные соединения — альдегиды, образующиеся при свободнорадикальном окислении липидов

(подобные 4-гидроксиноненаль и малоновому диальдегиду — МДА) или при автоокислении глюкозы в условиях гипергликемии (подобные глиоксаль — G, метилглиоксаль — MG и 3-деоксиглюкозону) [17, 19]. Эти α-оксоальдегиды являются чрезвычайно активными соединениями, способными гликировать различные белки, включая апопротеины ЛПНП [8]. Поскольку модификация ЛПНП, индуцируемая неферментным гликозилированием, может повышать их атерогенность, т. е. способность проникать в интиму сосудов и захватываться макрофагами с образованием пенистых клеток, понятно существование определенной взаимосвязи между скоростью прогрессирования атеросклероза и уровнем гипергликемии при сахарном диабете [15]. Исходя из этого, вполне оправданы попытки ограничить интенсивность свободнорадикального окисления при диабете за счет компенсации углеводного обмена, что подтверждают результаты исследования UKPDS [27].

Ранее нами было показано, что у больных СД2, имеющих уровень общего холестерина плазмы даже ниже, чем у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС), выраженность окислительного стресса, определяемого по содержанию окисленных липопроте-

теидов, в 4–5 раз превышает таковую у пациентов с ИБС и ГХС [6]. В настоящем исследовании мы предприняли попытку сравнить влияние различных видов сахароснижающей терапии на выраженность окислительного стресса при СД2.

Материалы и методы

В исследование было включено 70 пациентов, страдающих СД2, из которых 40 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом не получали на момент включения никакой сахароснижающей терапии, остальные 30 пациентов с длительностью диабета более 5 лет получали на момент включения в исследование препараты сульфанилмочевины — ПСМ (манинил — 15 больных, диабетон — 15 больных). Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Все больные на момент начала исследования находились в состоянии декомпенсации углеводного обмена. Компенсации углеводного обмена у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом достигали с помощью метформина (глюкофаж производства компании "Никомед" в суточной дозе 1500–2500 мг). У пациентов с длительностью диабета более 5 лет компенсации добивались путем коррекции дозы ПСМ либо комбинацией последних с метформином в суточной дозе 500–1000 мг. Перед началом исследования и через 2 мес после достижения удовлетворительной компенсации углеводного обмена в соответствии с критериями European Diabetes Police Group (1998) в крови пациентов проводили определение уровня гликированного гемоглобина ($Hb A_{1c}$), содержания первичных (липогидропероксиды) и вторичных (МДА) продуктов свободно радикального окисления липидов в ЛПНП, а также активности ключевых антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы — СОД и глутатионпероксидазы — ГП) в эритроцитах. Уровень $Hb A_{1c}$ определяли на анализаторе "Bayer DCA-2000" методом латексного ингибирования иммуноагглютинации с помощью $Hb A_{1c}$ Reagent Kit фирмы "Bayer". Для выделения ЛПНП у больных натошак брали венозную кровь в при-

сутствии 1 мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Плазму подвергали двукратному центрифугированию в градиенте плотности $NaBr$ в течение 2 ч при 42 000 об/мин в угловом роторе 50Ti при 4°C в рефрижераторной ультрацентрифуге "Beckman L-8", а затем подвергали диализу при 4°C в течение 16 ч, как описано ранее [2]. Содержание белка в ЛПНП определяли по методу Лоури, после чего ЛПНП разбавляли до 50 мкг/мл раствором, содержащим 0,154 М $NaCl$ и 50 мМ фосфатного буфера, рН 7,4. Окисление ЛПНП инициировали при 37°C введением 30 мкМ $CuSO_4$, после чего через фиксированные интервалы времени измеряли накопление липогидропероксидов при 233 нм на спектрофотометре "Hitachi 220A". По результатам исследований строили кинетические кривые окисления ЛПНП, из которых определяли продолжительность лаг-фазы (период индукции окисления, пропорциональный уровню антиоксидантов в ЛПНП) [2]. Уровень липидных гидропероксидов в ЛПНП измеряли специфичным модифицированным методом с использованием Fe^{2+} -ксиленоло-ранжа до и после восстановления органических гидропероксидов трифенилфосфином [4]. Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов (МДА) определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [2]. Активность эритроцитарной Cu , Zn -супероксиддисмутазы определяли по ингибированию восстановления синего нитротетразолия супероксидным радикалом, определяя кинетику образования формазана на регистрирующем спектрофотометре "Hitachi-557" при 560 нм [2]. Активность Se -содержащей глутатионпероксидазы эритроцитов определяли по скорости окисления NADPH при 340 нм с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата, используя химический анализатор FP-901 Labsystems Oy в кинетическом режиме работы [2]. Все использованные реагенты были получены от фирмы "Sigma". Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием специального статистического пакета SPSS, версия 9.0 (SPSS inc. США). Для определения достоверности

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица	Больные СД2			
		терапия ПСМ ($n = 30$)		терапия метформином ($n = 40$)	
		декомпенсация	компенсация	декомпенсация	компенсация
Возраст, годы	$56,3 \pm 1,8$	$56,9 \pm 9,9$		$56,2 \pm 8,5$	
ИМТ, kg/m^2	$26,9 \pm 0,4$	$29,7 \pm 3,4$		$33,3 \pm 6,3$	
Длительность СД2, годы	—	$5,5 \pm 0,64$		$0-0,5$	
$Hb A_{1c}$, %	$5,5 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,2^{**}$ $p = 0,007^{**}$	$8,4 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,2^{**}$ $p = 0,000^{**}$
Холестерин, ммоль/л	$4,8 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,31$	$5,4 \pm 0,34^*$ $p = 0,02^{**}$	$6,8 \pm 0,26$	$5,4 \pm 0,19^{**}$ $p = 0,000^{**}$
Триглицериды, ммоль/л	$0,9 \pm 0,042$	$2,4 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,31$	$2,4 \pm 0,22$	$1,9 \pm 0,20$
ЛПВП, ммоль/л	$2,8 \pm 0,11$	$1,05 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,05$
ЛПНП, ммоль/л (ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП)	$2,2 \pm 0,06$	$5,5 \pm 0,32$	$4,8 \pm 0,39$	$5,9 \pm 0,39$	$4,5 \pm 0,19^*$ $p = 0,002^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходными данными. ИМТ — индекс массы тела.

различий между сравниваемыми группами использовался *t*-критерий Стьюдента. При анализе парных изменений (сравнение результатов до и после лечения) применялся парный критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Все средние значения в таблицах представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и их обсуждение

При достижении компенсации углеводного обмена в крови больных СД2 обеих групп было выявлено достоверное снижение уровня HbA_{1c} (табл. 2). Одновременно у всех больных было обнаружено существенное уменьшение содержания как первичных (липопероксиды), так и вторичных (МДА) продуктов свободнорадикального окисления в ЛПНП плазмы крови (см. табл. 2), а также увеличение активности ключевых антиоксидантных ферментов, ответственных за утилизацию активных форм кислорода (увеличение активности супероксиддисмутазы) и липопероксидов (увеличение активности глутатионпероксидазы), обнаруженное нами в эритроцитах больных СД2 после компенсации углеводного обмена (см. табл. 2). Таким образом, компенсация углеводного обмена у больных СД2 сопровождается очевидным снижением выраженности проявлений окислительного стресса (см. табл. 2), что подтверждает теоретические предпосылки нашей работы.

По степени достигнутой компенсации группа пациентов с вновь выявленным диабетом, получавших метформин (глюкофаж), не отличалась значительно от пациентов, компенсированных на фоне терапии ПСМ с длительностью заболевания более 5 лет. Однако при идентичной степени компенсации углеводного обмена по снижению уровней липопероксидов плазмы крови эти группы пациентов различались в 5 раз ($p < 0,001$), несмотря на то что исходное содержание окси-ЛПНП было практически

одинаковым (см. табл. 2), а выраженность гипер- и дислипидемии как до начала терапии, так и при достижении компенсации углеводного обмена достоверно не различалась (см. табл. 1). При этом продолжительность лаг-фазы Cu^{2+} -индуцируемого свободнорадикального окисления ЛПНП, изолированных от плазмы крови больных СД2, получавших метформин (глюкофаж), возросла почти в 4,5 раза (см. табл. 2), тогда как в группе пациентов, принимавших ПСМ, не выявлено достоверных изменений. Столь явное положительное действие компенсации углеводного обмена на интенсивность свободнорадикальных процессов в крови пациентов, получавших метформин, не может быть объяснено только различиями в длительности течения сахарного диабета. По нашему мнению, очевидно позитивное влияние метформина не только как эффективного антигипергликемического средства, но и как активного ангиопротектора, препятствующего развитию диабетических ангиопатий [9, 18, 21, 22, 24, 25, 27]. По данным UKPDS [27], при интенсивном лечении метформином у больных СД2 происходило 40–50% снижение коронарных событий по сравнению с пациентами, получавшими ПСМ или инсулинотерапию в интенсивном режиме, при адекватном улучшении гликемического контроля. Логично предположить, что метформин оказывает ангиопротекторное действие независимо от его сахароснижающих свойств. Подтверждением этого можно считать многочисленные экспериментальные и клинические исследования, показавшие, что метформин может ингибировать процессы гликирования независимо от антигипергликемического эффекта [18, 21, 22, 24, 25]. Наиболее интересны исследования P. Beisswenger [9] и D. Ruggiero-Lopez [22], продемонстрировавшие способность метформина связывать α -оксалоальдегиды — MG и G, образующиеся при автоокислении глюкозы и, как уже упоминалось, активно инициирующие процессы неферментного гликирования.

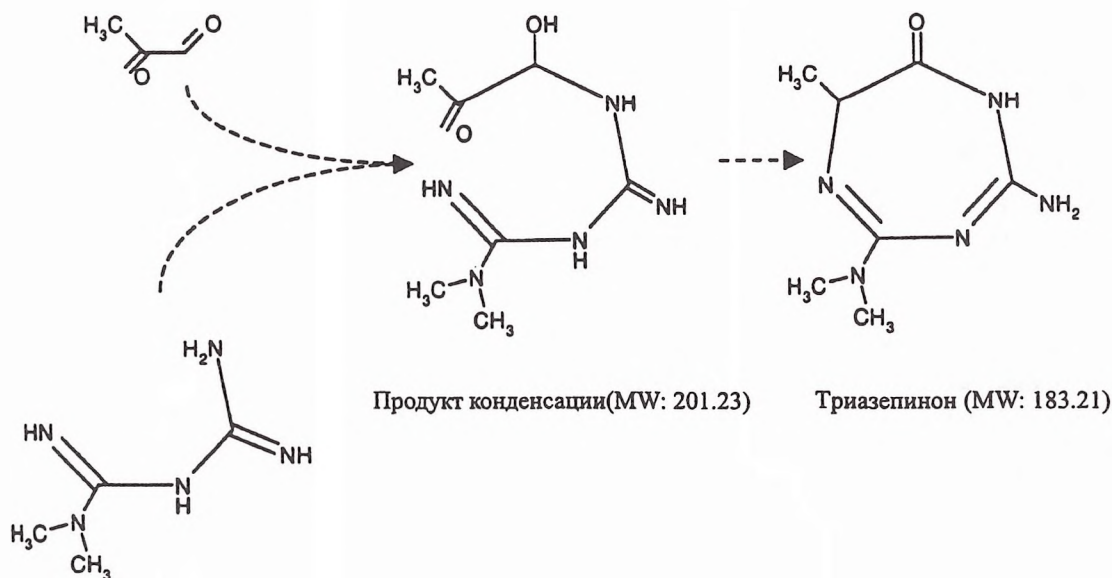
Таблица 2

Влияние компенсации углеводного обмена на показатели окислительного стресса у больных СД2

Показатель	Больные СД2			
	терапия ПСМ ($n = 30$)		терапия метформином ($n = 40$)	
	декомпенсация	компенсация	декомпенсация до метформина	компенсация
HbA_{1c} , %	$8,1 \pm 0,03$	$7,1 \pm 0,18^{**}$ $p = 0,007^{**}$	$8,4 \pm 0,33^*$ $p = 0,091^*$	$6,7 \pm 0,15^{**,*}$ $p = 0,000^{**}, p = 0,171^*$
СОД, ЕД/г гемоглобина	4288 ± 162	$9665 \pm 459^{**}$ $p = 0,000^{**}$	$4629 \pm 1373^*$ $p = 0,831^*$	$17309 \pm 774^{**,*}$ $p = 0,000^{**}, p = 0,000^{**}$
ГП, ЕД/г гемоглобина	$4,1 \pm 0,17$	$5,4 \pm 0,33^{**}$ $p = 0,000^{**}$	$1,90 \pm 0,17$	$2,5 \pm 0,15^{**,*}$ $p = 0,01, p = 0,000^{**}$
МДА в ЛПНП, нмоль/мг белка	$9,5 \pm 0,90$	$5,0 \pm 0,58^{**}$ $p = 0,000^{**}$	$6,03 \pm 0,73^{**}$ $p = 0,009^{**}$	$3,2 \pm 0,34^{**,*}$ $p = 0,000^{**}, p = 0,006^{**}$
Гидроперекиси в ЛПНП, мкмоль/мг белка	$199 \pm 19,5$	$138 \pm 16,6^*$ $p = 0,021^*$	$190,1 \pm 22,61^*$ $p = 0,776^*$	$25,87 \pm 3,66^{**,*}$ $p = 0,000^{**}, p = 0,000^{**}$
Лаг-фаза, τ , мин	$17 \pm 2,0$	$21 \pm 1,4$	$9,0 \pm 1,6$	$39,0 \pm 4,7^{**,*}$ $p = 0,000, p = 0,002^{**}$

Примечание. *, ** — достоверно по сравнению с исходными данными; *,** — достоверность исходной разницы между сравниваемыми группами; *,** — достоверность разницы между сравниваемыми группами при достижении компенсации.

Метилглиоксаль (MW: 72.06)



Метформин (MW: 129.17)

Реакция метформина с метилглиоксальем: синтез триазепинона (по [10]).

В исследовании *in vitro* было показано, что в условиях, близких к физиологическим, метформин непосредственно реагирует с МГ и G, образуя стабильный продукт — триазепинон (TZP), который экскретируется с мочой (см. рисунок). Несколько исследовательских групп в последующем подтвердили эти результаты [7, 12]. Было показано, что у пациентов, получающих метформин, происходит значительное снижение содержания МГ в плазме [9] и повышенное выделение TZP с мочой [23], коррелирующее с дозой препарата.

Альтернативным объяснением снижения уровня МГ при применении метформина, разумеется, может быть снижение окислительного стресса за счет снижения уровня гликемии [20], что может приводить к повышению активности глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [11] и сопровождаться снижением продукции МГ [10]. Тем не менее в нашем исследовании при сравнимых показателях компенсации углеводного обмена мы получили 5-кратное снижение первичных (окси-ЛПНП) и вторичных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов на фоне применения метформина (глюкофаж) по сравнению с ПСМ.

Таким образом, наши результаты подтверждают данные Р. Beisswenger и D. Ruggiero-Lopez о независимости ангиопротекторного и ингибирующего неферментное гликирование эффекта метформина от его антигипергликемического действия и свидетельствуют о значительно большем его влиянии на выраженность окислительного стресса по сравнению с ПСМ даже при идентичной степени гликемического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доборджинидзе Л. М., Грацианский Н. А. // Сахарный диабет. — 2001. — № 2. — С. 41—47.
2. Коновалова Г. Г., Ланкин В. З., Тихазе А. К. и др. // Бюл. экспер. биол. — 2003. — Т. 136, № 8. — С. 163—166.
3. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. // Кардиология. — 2000. — Т. 40, № 7. — С. 48—61.
4. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. — М., 2001.
5. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 2. — С. 72—81.
6. Ланкин В. З., Лусина М. О., Арзамасцева Н. Е. и др. // Бюл. экспер. биол. — 2005. — Т. 140, № 1. — С. 41—43.
7. Battah S., Ahmed N., Thornalley P. // International Congress Series: Proceedings of the 7-th International Maillard Symposium. — Amsterdam; New York, 2002.
8. Baynes J. W., Thorpe S. R. // Free Rad. Biol. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 1708—1716.
9. Beisswenger P., Howell S., Touchette A. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 198—202.
10. Beisswenger P., Howell S., Smith K., Szewgold B. // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 1637. — P. 98—106.
11. Brownlee M. // Nature. — 2001. — Vol. 414. — P. 813—820.
12. Cheng C., Chang H. // Drug Metab. Rev. — 2000. — Vol. 32. — Suppl. 2. — P. 266.
13. Fore W. W. // Med. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 79, N 2. — P. 287—298.
14. Garber A. J. // Med. Clin. N. Am. — 1998. — Vol. 82, N 4. — P. 931—948.
15. Mullarkey C. J., Edelstein D., Brownlee M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 173. — P. 932—939.
16. O'Brien R. C., Luo M. // Metabolism. — 1997. — Vol. 46, N 12. — Suppl. 1. — P. 22—25.
17. Phillips S., Thornalley P. // Eur. J. Biochem. — 1993. — Vol. 212. — P. 101—105.
18. Regan T. J., Jyothirmayi G. N., Laham C., Jain A. // Adv. Exp. Med. Biol. — 2001. — Vol. 498. — P. 127—132.
19. Richard J. P. // Biochem. Soc. Trans. — 1993. — Vol. 21. — P. 549—553.
20. Rossini E., Wiernsperger N., Richard M. J. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 353—357.

21. Ruggiero-Lopez D., Lecomte M., Rellier N. et al. // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — Suppl. 1. — P. A310.
22. Ruggiero-Lopez D., Lecomte M., Moinet G. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1999. — Vol. 58. — P. 1765—1773.
23. Ruggiero-Lopez D., Howell S. K., Szewergold B. S. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — Suppl. 1. — P. A124.
24. Tanaka Y., Iwamoto H., Onuma T. R. K. // Curr. Ther. Res. — 1997. — Vol. 58. — P. 693—697.
25. Tanaka Y., Uchino H., Shimizu T. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 376. — P. 17—22.
26. UKPDS: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
28. Uusitupa M., Niskanen L. K., Siitonen O. // Diabetologia. — 1993. — Vol. 36. — P. 1175.
29. Yoshino G., Hirano T., Kazumi T. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1996. — Vol. 33. — P. 1—14.

Поступила 06.04.06

© Л. А. ЭРТЕЛЬ, 2007

УДК 616.379-008.64-053.2:614.253.83

Л. А. Эртель

ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ У ДЕТЕЙ

Кафедра уголовно-правовых дисциплин Адыгейского филиала Московского открытого социального университета, Майкоп

Право пациента на самоопределение — это отрицательное право на невмешательство, право принимать решения относительно собственной жизни, исключая контроль других. Автономия личности пациента есть физическая и психическая неприкосновенность при оказании медицинской помощи. На практике это право реализуется через принцип информированного согласия (ИС). Для того чтобы адаптировать ИС к конкретной педиатрической задаче, необходимо обратить внимание на: форму предоставления информации родителям и ребенку; индивидуальные отступления от общей формы; ИС как обязательство родителей; ИС как документ — статус, зона действия; случаи, когда необходимо получить одобрение ребенка на проводимые манипуляции. В статье рассматривается вопрос о целесообразности нормативного закрепления фиксированного "минимального стандарта информации" для каждого конкретного клинического случая на примере сахарного диабета в педиатрии.

Ключевые слова: автономия пациента, информированное согласие, сахарный диабет, дети.

The right of a patient to self-determination is a right to non-intervention; a right to take a decision on his life, by precluding the others' control. The patient's personality independence is physical and mental immunity when health care is delivered. In practice, this right is exercised through the principle of informed consent (IC). To adapt IC to the specific pediatric task, attention should be drawn: to the form of providing information to parents and their child; individual deviation from a general form; IC as the parents' obligations; IC as a document - status, coverage; cases when it is necessary to get a child's approval for the manipulations to be performed. The paper considers whether it is expedient to strengthen the fixed minimum information standard by statutory acts for each specific clinical case by the example of diabetes mellitus in pediatric care.

Key words: a patient's independence, informed consent, diabetes mellitus, children

Патернализм, традиционно главенствовавший в медицинской практике, уступает место принципу сотрудничества. Право пациентов на автономию впервые получило официальное признание. Среди прав пациента первостепенное значение приобрело право на информацию, необходимую для информированного согласия (ИС). Однако до сих пор отсутствует утвержденная стандартная форма ИС, научно не обоснованы параметры представляемой в бланке ИС информации. Для того чтобы адаптировать ИС к конкретной педиатрической задаче, необходимо рассмотреть его возможные "клинические модификации". Что означает термин "информированное согласие"? Под ИС понимается добровольное принятие пациентом курса лечения или терапевтической процедуры после предоставления врачом адекватной информации. Рассмотрим применение этого института применительно к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации сахарного диабета (СД) у детей.

По данным исследовательской группы ВОЗ [1], сахарным диабетом 1-го типа (СД1) страдает 1 из каждых 500 детей и 1 из 200 подростков с наибольшей выраженностью пика заболеваемости в возрасте 7—

11 лет. Продолжительность жизни детей, страдающих СД1, на 25—30 лет меньше среднестатистической. СД1 хроническое заболевание, которое характеризуется развитием специфических осложнений, приводящих к ранней инвалидизации больных и летальным исходам в молодом возрасте [4]. Все это определяет высокую социальную значимость СД1. В связи с этим процесс получения добровольного ИС при этом заболевании, как нам видится, должен присутствовать на следующих этапах.

На этапе оформления истории болезни, в приемном отделении, родители ребенка (или его законные представители) должны: а) иметь возможность ознакомления с лицензией, по которой работает учреждение (номер, срок действия, орган, выдавший ее, виды осуществляемой деятельности); б) дать свое согласие (или отказ) на сообщение в стол справок информации ЛПУ о пребывании в стационаре пациента; в) предоставить перечень лиц, которым может быть передана информация о состоянии здоровья, диагнозе, результатах обследования и лечения.

На этапе осмотра и описания больного в отделении, составления плана обследования и лечения

родителям пациента должна быть представлена подробная информация о лечащем враче (стаж, категория, специализация, ученая степень и др.). Информация предоставляется самим лечащим врачом. ИС должно быть получено на диагностику, проведение диетических мероприятий, лечение, определение интенсивности физических нагрузок; на самоконтроль и терапевтическое обучение; на проведение мероприятий, направленных на профилактику осложнений СД.

На этапе хранения медицинской документации в архивах ЛПУ вся информация из истории болезни, хранящейся в архиве, должна предоставляться законным представителям ребенка (родителям) по их требованию в течение всей жизни (до исполнения ребенку 15 лет) и ограничиваться лишь сроком хранения медицинской документации.

Основным направлением современной диабетологии является разработка вопросов ранней диагностики и профилактики СД1 и его осложнений. По заключению экспертов ВОЗ, особое внимание в первичной профилактике СД1 следует уделять выявлению групп высокого риска по развитию данного заболевания, так как 6—12% всех случаев СД1 возникают в семьях с уже имеющимся случаем заболевания [11]. Согласно данным литературы, СД1 рассматривается как аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных индивидуумов с деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы и развитием инсулинопении [7]. Среднепопуляционный риск развития СД1 у лиц с отягощенной наследственностью составляет 12% при наличии в семье одного больного ребенка и одного больного родителя, 34% — при наличии СД1 у обоих родителей и 54% — при возникновении диабета у родителей и 4 сибсов. Средний риск развития СД1 для сибсов составляет 6,4% [5]. Учитывая сказанное выше о СД1 в информационном блоке ИС должны предоставляться сведения, касающиеся сбора генеалогического анамнеза (родословная семьи) с выделением группы риска, к которой относятся дети, имеющие родственников, больных СД, особенно если эта патология выявлена у лиц первой степени родства — родителей, родных братьев и сестер, а также бабушек и дедушек. Также имеют значение наличие ожирения, ранее выявленное нарушение толерантности к глюкозе, выраженная гиперлипидемия, рождение детей с большой массой тела, СД беременных в анамнезе, гипертония. В связи с этим рекомендуется проведение скрининга на СД именно у этой категории детей. Скрининг направлен на выявление лиц, находящихся на любой стадии преддиабета. Для этого предполагается определение генетических, иммунологических и метаболических маркеров у лиц, не имеющих симптомов заболевания. Именно поэтому родители должны предоставлять правдивую информацию для возможности определения степени риска развития СД у рассматриваемой группы детей и определения прогноза.

Экспертами ВОЗ выдвинуты следующие диагностические критерии СД. Диагноз СД может быть установлен при наличии одного положительного теста из приводимых ниже: 1) клинические симптомы СД в сочетании с уровнем глюкозы в любое

время суток более 11,1 мМ при однократном анализе независимо от времени, прошедшего после приема пищи; 2) уровень глюкозы натощак более 7,0 мМ; 3) уровень глюкозы более 11,1 мМ через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (75 г глюкозы). Для выявления ранних нарушений углеводного обмена показано определение уровня гликированного гемоглобина (ГГ), которое признано в мире как скрининговый метод для диагностики СД. Уровень ГГ больше 6,8% указывает на высокий риск СД [13]. В связи с отсутствием возможности повсеместно использовать данную методику диагностики СД, родители должны быть проинформированы о наиболее доступных и распространенных методах диагностики СД. Одним из них является стандартный глюкозотолерантный тест. Частота нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), по данным литературы, составляет от 2 до 17%. Диагностируется НТГ при сочетании 2 основных признаков — содержание сахара в крови натощак не соответствует критериям СД (6,1—7,0 мМ), а уровень гликемии через 2 ч после перорального приема глюкозы (1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г для детей) повышен (7,8—11,1 мМ) [3, 12].

Основными методами лечения СД1 являются диетотерапия, инсулинотерапия и режим физических нагрузок. Диета должна быть физиологической по калорийности и максимально сбалансированной по всем важнейшим ингредиентам (белкам, жирам, углеводам и другим компонентам). Другое требование — ограничение легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров. Наиболее важной отличительной особенностью диеты ребенка, больного СД, является обязательное планирование и контроль питания. При этом часы приема и сахарная ценность или количество хлебных единиц каждого приема пищи должны быть четко фиксированы. Это позволяет планировать изменение уровня гликемии в течение суток и в свою очередь выбрать оптимальную для данного режима питания инсулинотерапию, обеспечивающую наибольшее соответствие активности введенного инсулина уровню гликемии в каждый отрезок времени суток. Непременным условием, способствующим сохранению стабильности диетотерапии, является постоянный контроль питания. Больной должен подсчитывать количество хлебных единиц каждого приема пищи. Рекомендация диета должна быть максимально индивидуализирована. С этой целью при составлении ее должны быть учтены особенности стереотипа питания семьи: часы и объем каждого приема пищи, пищевые привычки. Дети раннего возраста в силу своих пищевых предпочтений и отсутствия возможности осуществления самоконтроля в вопросе планирования питания полностью зависят от компетентности родителей в этой области. В связи с этим в информационном блоке ИС должны быть всесторонняя и полная информация по вопросам питания. У детей старшего возраста целесообразно применять письменную форму одобрения диетотерапии как одного из важнейших методов лечения СД. Здесь должны быть сведения о равноценной замене продуктов питания, что позволит ребенку при необходимости принимать пищу вне дома (в гостях, столовой и т. д.) и при этом сохранять ком-

пенсацию заболевания. Это делает жизнь больного, с одной стороны, более свободной и интересной, с другой — позволит поддерживать столь необходимые для человека социальные контакты. Большинство детей вынуждены придерживаться строго фиксированного питания, и лишь детям старшего возраста при условии, что они твердо усвоили принципы физиологического питания, эквивалентной замены продуктов, хорошо мотивированы на самоконтроль и достижение нормогликемии, можно позволить принимать пищу в любое удобное для них время при строгом учете хлебных единиц каждого приема и суточного количества пищи и дозы короткодействующего инсулина.

Лечение СД инсулином является заместительной гормональной терапией. Препаратами выбора являются генно-инженерные инсулины человека. От компетентности родителей в области инсулинотерапии зависит степень компенсации СД у детей раннего возраста. Такая информация должна содержать сведения по расчету суточной дозы; по распределению этой дозы в зависимости от приемов пищи; о начале действия, пике действия и длительности действия инсулинов ультракороткого, короткого, средней длительности и длительного действия; предложения режима инсулинотерапии; описание техники введения инсулина. Родители должны быть информированы о том, что суточная доза инсулина у детей составляет 0,6—1,0 ЕД/кг, у подростков 1,0—2,0 ЕД/кг; 2/3 суточной дозы должно быть введено перед завтраком и обедом, а 1/3 — перед ужином и сном. Инсулин короткого действия вводится за 30 мин до еды, ультракороткого — непосредственно перед едой; инъекции инсулина короткого действия выполняются в подкожную клетчатку живота, длительного действия — бедер и ягодиц; для профилактики развития липодистрофий необходима ежедневная смена мест инъекции в пределах одной области.

Физическая нагрузка у больных СД может быть безопасной лишь при соблюдении определенных условий: 1) в часы занятий уровень сахара в крови должен быть в пределах величин или близких к ним, что исключает высокий уровень инсулина, проявляющего эффект именно в эти часы; 2) высокий уровень образованности больного в вопросах самоконтроля СД на фоне физических упражнений. Исследование и оценка уровня гликемии должны проводиться до и после проведения физических упражнений, а также (во избежание развития гипогликемии в ночные часы) перед сном. При наличии неудовлетворительных результатов гликемии компетентный больной должен решить вопрос о возможности проведения физических упражнений в данный момент и уметь самостоятельно изменить терапевтический план. Родители большинства детей с целью получения более предсказуемых результатов уровня гликемии на фоне и после проведения физических нагрузок должны быть проинформированы о необходимости фиксированного уровня нагрузки в строго фиксированное время. И только дети старшего возраста, после того как овладеют в совершенстве методом самоконтроля заболевания и будут мотивированы на его проведение, могут заниматься физическими упражнения-

ми в любое время. Дети с 15-летнего возраста смогут осознанно систематически заниматься физическими упражнениями, так как будут мотивированы на то, что тренированные дети имеют более стабильное течение заболевания, более высокий уровень компенсации при значительно меньшей потребности в инсулине, и, таким образом, будут информированы о действенном методе профилактики специфических осложнений СД.

С целью профилактики специфических осложнений СД необходимо поддерживать состояние стабильной компенсации заболевания. Это возможно только при условии внедрения в практику здравоохранения самоконтроля заболевания. В связи с этим каждый пациент с СД (у детей младшего возраста — родители) должен быть обучен методике самоконтроля в специальной школе для больных СД. Здесь прежде всего необходимо активное участие пациента. Ведь именно он должен изо дня в день выполнять рекомендации врача, а это требует не только согласия с ними, но также определенных знаний, навыков и, учитывая меняющиеся обстоятельства жизни (разные условия питания, сопутствующие заболевания), принятия самостоятельных решений медицинского характера у детей старше 15-летнего возраста. Такое владение навыками контроля и лечения своего заболевания требует специальной подготовки с участием медицинских работников, которую называют обучением больных [2]. Следование терапевтическому режиму при диабете является, может быть, самой трудной задачей для больных в рамках всей медицины хронических заболеваний. Это связано с тем, что контрольные и лечебные мероприятия очень сложны технически (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии), а также затрагивают образ жизни (диета, физическая активность). В то же время чем более осознанно и продуктивно больной участвует в лечении, тем выше эффективность последнего в отношении компенсации обмена веществ, профилактики осложнений, уровня качества жизни. У детей раннего возраста лечебный процесс полностью зависит от компетентности родителей, так как приходится коренным образом изменить образ жизни ребенка [9]. Терапевтическое обучение пациентов должно предоставлять ему возможность овладеть умениями, позволяющими оптимально управлять своей жизнью с заболеванием [10]. Это непрерывный процесс, который должен быть интегрирован в систему медицинской помощи и включать в себя информацию, обучение самопомощи и психологическую поддержку, относящиеся к заболеванию и предписанному лечению. Целями терапевтического обучения являются также помощь пациентам и их семьям в сотрудничестве с медицинскими работниками и улучшение качества жизни. В рекомендательном блоке ИС должны быть сведения о целях обучения, моделях обучения, информация о необходимости повторных курсов обучения при ухудшении качества самоконтроля. Существует опыт применения группового и индивидуального обучения. Важнейшим преимуществом группового обучения является благоприятная эмоциональная атмосфера, которая помогает больным воспринять болезнь в нужном свете, уменьшает чувство одино-

чества. В процессе группового обучения врач выступает в новой, несвойственной медицинской профессии роли руководителя группы. Крупнейшие специалисты в этой области отмечают уместность словосочетания "терапевтический тренинг для больных" (therapeutic training of patients). Таким образом, само понятие расширяется, и возникают ассоциации с групповой психотерапией [8]. Такой тип обучения возможен для детей старшего возраста. Для детей же младшего возраста более предпочтительно индивидуальное обучение совместно с родителями. При ухудшении качества самоконтроля (прекращение ведения дневника или уменьшения числа исследований гликемии) требуется срочно выявить причину подобного поведения пациента и при необходимости повторить курс обучения с целью повышения уровня мотивации на проведение самоконтроля заболевания. Итак, профилактика поздних диабетических осложнений достигается путем использования комплекса мероприятий, направленных на повышение уровня компенсации заболевания, прежде всего путем широкого внедрения в диабетологическую службу самоконтроля СД. Необходимо отметить тот факт, что достижение даже высокой степени компенсации заболевания снижает, но не исключает полностью риск развития осложнений. Все это доказывает необходимость создания системы, обеспечивающей скрининг самых ранних проявлений осложнений СД. С этой целью каждый ребенок и подросток с СД1 должен иметь возможность ежегодно, не более чем через год от начала заболевания, исследовать уровень экскреции альбумина с мочой, пройти офтальмологическое, неврологическое и ортопедическое (или подиатрическое) исследование. В последние годы значительно улучшились возможности диагностики доклинических стадий поздних осложнений СД и повысилась мотивация на их выявление. Последнее обстоятельство обусловлено тем, что в настоящее время разработаны методы лечения диабетических осложнений именно на этих стадиях заболевания, позволяющие предотвратить дальнейшее прогрессирование процесса. К таким методам лечения относится

лазерная фотокоагуляция на ранних этапах диабетической ретинопатии, применение ингибиторов АПФ и сулодексида на ранних этапах диабетической нефропатии, препаратов альфа-липоевой кислоты на ранних этапах диабетической нейропатии и др. Однако распространенность поздних диабетических осложнений у детей и особенно у подростков все же очень высока. Основная причина данного явления заключается в неудовлетворительной компенсации СД, которая в свою очередь обусловлена низким уровнем внедрения в практику здравоохранения самоконтроля заболевания [6].

Заключение

В заключение отметим, что ИС не только способствует соблюдению прав ребенка и напоминает врачу о необходимости прислушаться к мнению пациента, но и дисциплинирует родителей, дает больше гарантий ребенку быть здоровым.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Женева. Сахарный диабет: Доклад исследовательской группы ВОЗ. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. и др. // Сахарный диабет. — 2003. — № 1. — С. 44—47.
3. Доклад исследовательской группы ВОЗ № 844. — Женева, 1995.
4. Касаткина Э. П. Сахарный диабет у детей. — М., 1990.
5. Кураева Т. Л., Носиков В. В., Сергеев А. С. и др. // 1-й Российский диабетический конгресс. — М., 1998.
6. Мельникова О. Г., Подмогаева Е. А., Суркова Е. В. и др. // Сахарный диабет. — 2002. — № 4. — С. 60—64.
7. Рапопорт Ж. Ж., Зырянова М. С. Сахарный диабет у детей. — Томск, 1979.
8. Самойлова Ю. Г., Кравец Е. Б. // Паллиатив. мед. и реабил. — 2003. — С. 28—33.
9. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом / Дедов И. И., Суркова Е. В., Майоров А. Ю. и др. — М., 2004.
10. Яновская Э. Я. // Педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 96—101.
11. Aanstoot H. J. Characterization of Autoantigens in Type 1 Diabetes Mellitus. — Alblasterdam, 1993.
12. Roglic G., Metelko Z. // Diabetol. Croat. — 1997. — Vol. 26, N 3. — P. 121—127.
13. Ude-Panajatic N. // Diabetol. Croat. — 1996. — Vol. 25, N 4. — P. 151—159.

Поступила 21.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-07:616.153.455-008.64]:519.24

А. В. Древаль, Ю. А. Редькин, В. В. Богомолов

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ Hb A_{1c} И ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ В ПЕРОРАЛЬНОМ ТЕСТЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Ряд предложенных на сегодня методов анализа постпрандиальной гликемии в ПТТГ все еще требует обоснования. Стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы проведен у 42 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), получавших диетотерапию. Установлено, что уровень Hb A_{1c} коррелирует с абсолютными уровнями гликемии в ПТТГ через 1 и 2 ч. Однако исключение тощачковой гликемии из уровня гликемии через 1 и 2 ч в ПТТГ приводит к исчезновению корреляции Hb A_{1c} с этими показателями теста. Только 7 из 8 предлагаемых на сегодня параметров вычисления площадей под гликемической кривой в ПТТГ коррелируют с уровнем Hb A_{1c}. При этом 5 из этих 7 параметров эквивалентны ($r = 1$, $p < 0,05$). Недавно предложенные 2 новых параметра расчета площади под гликемической кривой в ПТТГ, одним из которых является постоянная b , оказались эквивалентными ($r = 1$, $p < 0,05$) и фактически сводятся к одному. Корреляция с Hb A_{1c} сохраняется, если

в расчет площади вместо постоянной 6,1 ввести любую другую постоянную в интервале от 5 до 11 ммоль/л, причем самый высокий коэффициент корреляции с $Hb A_{1c}$ достигался при значении константы, равном 6,1. Обычно обнаруживаемая при СД2 коррелятивная связь уровня $Hb A_{1c}$ с абсолютным уровнем постпрандиальной гликемии (гликемический "спайк", в частности) обусловлена прежде всего неявным включением в нее гликемии натощак. При изучении зависимости осложнений сахарного диабета от параметров ПТТГ, которые коррелируют с $Hb A_{1c}$, достаточно использовать комплекс из 4 неэквивалентных параметров ПТТГ. Константы 5,6 и 6,1 отражают разные аспекты развития осложнений при диабете, когда включаются в расчет площади в ПТТГ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, пероральный тест, толерантность к глюкозе, постпрандиальная гликемия, $Hb A_{1c}$.

A number of today's analytical methods for postprandial glycemia in the oral glucose tolerance test (OGTT) still remain to be substantiated. The standard OGTT using 75 g of glucose was performed in 42 type 2 diabetes mellitus (DM-2) patients who received diet therapy. The concentration of $Hb A_{1c}$ has been found to correlate with absolute levels of glycemia during 1- and 2-hour OGTT. However, exclusion of fasting glycemia from the level of glycemia at 1 and 2 hours of OGTT leads to cession of the correlation of $Hb A_{1c}$ with these values of the test. Only 7 out of the 8 today's parameters for calculating the areas under the glycemic curve in OGTT correlate with the level of $Hb A_{1c}$. Moreover, 5 out of these 7 parameters are equivalent ($r = 1$; $p < 0.05$). The recently proposed two new parameters for calculating the areas under the glycemic curve in OGTT, one of which is constant 6.1, have proved to be equivalent ($r = 1$; $p < 0.05$) and to be actually reduced to one. The correlation with $Hb A_{1c}$ holds if any other constants from 5 to 11 mmol/l are inserted instead of the constant 6.1 for calculating the area, the highest coefficient correlation with $Hb A_{1c}$ is achieved at the constant equal to 6.1. The correlation usually detectable at DM-2 between the concentration of $Hb A_{1c}$ and the absolute level of postprandial glycemia (glycemic spike in particular) is mainly determined by its implicit inclusion of fasting glycemia. A set of 4 nonequivalent OGTT parameters should be used when the relationship of diabetes mellitus complications to the OGTT parameters that correlate with $Hb A_{1c}$ is studied. The constants 5.6 and 6.1 reflect different aspects of the development of complications in diabetes mellitus when they are included in the calculation of an area in OGTT.

Key words: type 2 diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, postprandial glycemia, $Hb A_{1c}$.

В последние годы установлено, что не только препрандиальная, но и постпрандиальная гликемия оказывает неблагоприятное влияние на развитие сосудистых осложнений при сахарном диабете [21, 25]. В связи с этим предложен ряд лекарственных препаратов, направленных на снижение постпрандиальной гликемии (в частности, акарбоза и метилиниды) [11, 21]. Возникла необходимость использовать пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) не только для диагностики диабета, но и как стандартизованный тест для оценки, например, эффективности лечения, направленного на снижение постпрандиальной гликемии.

Как известно, для диагностики диабета в ПТТГ достаточно определить абсолютные значения гликемии натощак и через 2 ч [6]. В случае оценки гипергликемического ответа на прием глюкозы в тесте необходимы другие подходы, которые до сих пор не стандартизованы. Более того, ряд предложенных на сегодня методов анализа постпрандиальной гликемии в ответ на пищевую углеводную нагрузку (определение гликемических индексов и т. п.) [1–3, 17], с нашей точки зрения, все еще требуют обобщения.

В связи с вышесказанным нами проведен сравнительный анализ ранее предложенных и собственных оригинальных методов анализа степени постпрандиальной гликемии в ПТТГ у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы

ПТТГ проведен у 42 больных СД2, получавших диетотерапию (11 мужчин и 31 женщина). Средний возраст больных составил $53,47 \pm 7,54$ года (у мужчин $52,42 \pm 6,32$ года, у женщин $53,85 \pm 8,00$ года). Средняя продолжительность заболевания была $2,44 \pm 2,88$ года (у мужчин $1,71 \pm 2,49$ года, у женщин $2,70 \pm 3,00$ года). Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем $36,61 \pm 5,69$ кг/м² (у мужчин $38,56 \pm 5,75$ кг/м², у женщин $35,90 \pm 5,59$ кг/м²).

ПТТГ проводили с нагрузкой 75 г глюкозы с определением уровней глюкозы крови натощак, а затем через 1 и 2 ч после углеводной нагрузки.

Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра "Глюкотренд" ("Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария).

Уровень гликированного гемоглобина — $Hb A_{1c}$ (норма 4,7–6,4%) определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия).

Площадь под гликемической кривой рассчитывали методом трапеций (рис. 1):

$$S = \Delta t \cdot [(G_1 + G_2)/2], \quad (1)$$

где G_1 и G_2 — уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ; Δt — интервал времени между G_1 и G_2 .

С помощью формулы трапеций были рассчитаны:

S — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте;

S_1 — площадь над уровнем гликемии натощак;

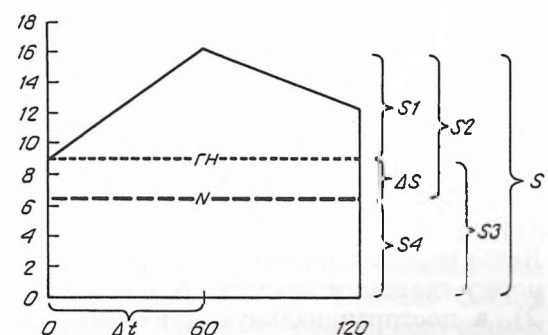


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ.

Здесь и на рис. 2: G_N — гликемия натощак; S , S_1 , S_2 и ΔS — рассчитываемые площади. N — верхняя граница нормы гликемии натощак ($N = 5.6$ ммоль/л для глюкозы цельной крови и $N = 6.1$ ммоль/л для глюкозы в плазме крови). Здесь и на рис. 2 по оси ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л); по оси абсцисс — время (в мин).

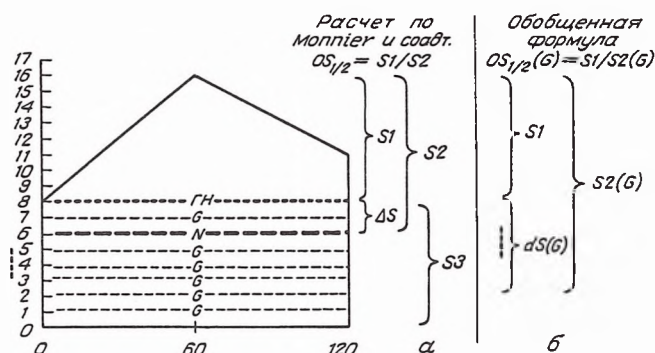


Рис. 2. Схемы расчета относительных площадей под кривой гликемии в ПТТГ по обобщенной формуле.

а — соотношения площадей S1 и S2 или соотношения ΔS и S2, б — соотношения постоянной площади S1 и меняющейся в зависимости от выбранного порогового значения G площади S2 (G) или соотношения меняющихся площадей dS (G) и S2(G).

S2 — площадь над верхней границей нормы гликемии натощак — N ммоль/л (для венозной и капиллярной плазмы $N = 6,1$ ммоль/л, а для цельной венозной и капиллярной крови $N = 5,6$ ммоль/л [12]);

$\Delta S = (S2 - S1)$ — площадь между уровнем гликемии натощак и верхней границей нормы гликемии натощак — N ммоль/л;

$S3 = (S - S1)$ — площадь под уровнем гликемии натощак;

$S4 = (S - S2)$ — площадь под уровнем верхней границы нормы гликемии натощак — N ммоль/л.

Относительную постпрандиальную гликемию (ОППГ) рассчитывали по формуле

$$\text{ОППГ} = (\text{ППГ} - \text{ГН})/\text{ГН} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где ППГ — уровень глюкозы крови в тесте (через 60 или 120 мин); ГН — гликемия натощак.

Величина ОППГ отражает степень превышения гликемии в тесте уровня глюкозы крови натощак, и этот интегральный, включающий все точки гликемии ПТТГ параметр, является самым простым и очевидным из предложенных до сих пор и представленных ниже комплексных.

Комплексные интегральные относительные параметры ПТТГ.

Комбинируя абсолютные значения площадей под гликемической кривой S, S1 и S2 (см. выше), можно рассчитывать площади в относительных значениях (рис. 2). Вначале представим 2 формулы расчета площадей, предложенные L. Monnier и соавт. [17]:

1. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 2), в постпрандиальную гликемию, превышающую норму гликемии натощак N ммоль/л (S2 на рис. 2):

$$\text{OS}_{1/2} = S1/S2 \cdot 100\%. \quad (3)$$

2. Вклад тощаковой гипергликемии, превышающей норму гликемии натощак N ммоль/л (ΔS на рис. 2), в постпрандиальную гликемию, превышающую норму N (S2 на рис. 2):

$$\text{OS}_{\Delta 2} = (S2 - S1)/S2 \cdot 100\% = \Delta S/S2 \cdot 100\%. \quad (4)$$

Кроме предложенных L. Monnier и соавт. [17] комплексных формул расчета площадей в относи-

тельных величинах, можно указать и другие, в определенном смысле более естественные, в которых сопоставляется гликемия в тесте, превышающая сахар натощак, с тощаковой гликемией. В частности:

3. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 2), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS}_{1/S} = S1/S \cdot 100\%. \quad (5)$$

4. Вклад тощаковой гликемии (S3 на рис. 2) в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS}_{3/S} = (S - S1)/S \cdot 100\% = S3/S \cdot 100\%. \quad (6)$$

Следует также привести формулы, которые в определенном смысле являются развитием идей расчета L. Monnier и соавт. [17]. В их расчетах существенными для оценки постпрандиальной гликемии считаются показатели глюкозы плазмы крови, превышающие 6,1 ммоль/л. Сравнивая в расчетах площади S1 и ΔS , Monnier и соавт. неявно полагают, что S1 является истинной постпрандиальной гликемией, а тощаковая гипергликемия ΔS отражает степень базальной (препрандиальной) инсулиновой недостаточности. Но можно высказать и противоположную гипотезу, если предположить, что только глюкоза плазмы, не превышающая 6,1 ммоль/л (S4 на рис. 2), отражает степень тощаковой инсулиновой недостаточности, а все, что ее превышает (S2 на рис. 2), относится к постпрандиальной. Тогда формулы Monnier и соавт. преобразуются и приобретают другой вид:

5. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей норму гликемии натощак N ммоль/л (S2 на рис. 2), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS}_{2/S} = S2/S \cdot 100\%. \quad (7)$$

6. Вклад тощаковой гликемии, не превышающей норму гликемии натощак N ммоль/л (S4 на рис. 2), в постпрандиальную гликемию (S на рис. 2):

$$\text{OS}_{4/S} = (S - S2)/S \cdot 100\% = S4/S \cdot 100\%. \quad (8)$$

Статистический анализ данных проведен с помощью компьютерной программы SPSS.

Результаты и их обсуждение

Положительная корреляция между уровнем Hb A_{1c} и развитием поздних осложнений диабета твердо установлена [13]. В связи с этим Hb A_{1c} можно рассматривать на сегодня как "золотой стандарт" для прогноза осложнений диабета. Этим обстоятельством, собственно, и объясняется рекомендация научного диабетологического сообщества использовать Hb A_{1c} как один из главных показателей качества лечения диабета [7]. Следовательно, выявление коррелятивной связи между уровнем Hb A_{1c} и некоторым параметром ПТТГ указывает на прогностическую значимость этого параметра для поздних осложнений диабета.

Корреляция абсолютных параметров ПТТГ с уровнем Hb A_{1c}. Выявлены положительные корреляции

между уровнем гликированного гемоглобина, с одной стороны, и глюкозой крови натощак ($r = 0,38$, $p < 0,001$) через 60 мин ($r = 0,41$, $p < 0,001$) и 120 мин ($r = 0,29$, $p < 0,01$) после нагрузки, с другой (табл. 1).

Выявлена положительная корреляция между $Hb A_{1c}$ и рассчитанными площадями: а) под гликемической кривой, т. е. с S ($r = 0,40$, $p < 0,001$); б) над гликемией натощак, т. е. с $S1$ ($r = 0,24$, $p < 0,05$) и в) над уровнем 5,6 ммоль/л, т. е. с $S2$ ($r = 0,40$, $p < 0,001$) (см. табл. 1). Следует заметить, что, поскольку в нашем исследовании гликемия определялась в цельной капиллярной крови, $N = 5,6$ ммоль/л.

Полученные результаты совпадают с общеизвестными: уровень гликемии натощак и в ПТТГ коррелирует с $Hb A_{1c}$, поэтому полагают, что повышенный их уровень является предиктором развития осложнений сахарного диабета [25]. Очевидно также, что если гликемия в каждой из точек ПТТГ коррелирует с $Hb A_{1c}$, то неизбежно должны коррелировать с $Hb A_{1c}$ и площади S , $S1$ и $S2$ (см. табл. 1).

Следует обратить внимание, что коэффициент корреляций, равный 1 для $S2$ и S (см. табл. 1), указывает на то, что фактически один из этих параметров является лишним: изменению одного из них будет соответствовать точно такое же изменение другого, т. е., если в анализе результатов ПТТГ используется площадь под кривой гликемии — S , то результаты будут такими же, что и при исследовании площади под гликемической кривой, превышающей значение нормы гликемии натощак ($N = 5,6$ ммоль/л в нашем случае), — $S2$. Таким образом, не важно, какую нижнюю точку ПТТГ брать для расчета площади в ПТТГ — равную нулю или 5,6 ммоль/л, — результат будет одним и тем же. Следовательно, расчеты показателей S и $S2$ эквивалентны и достаточно для анализа использовать любой из них. Поскольку введение L. Monnier и соавт. [17] в расчет параметра N является довольно искусственным, мы полагаем, что вполне достаточно пользоваться только расчетом абсолютного показателя S .

Таблица 1

Корреляционная матрица для абсолютных параметров ПТТГ и уровня $Hb A_{1c}$

	$Hb A_{1c}$	ГН	Г60	Г120	S	S1	S2
$Hb A_{1c}$		0,38	0,41	0,29	0,40	0,24	0,40
ГН	***		0,70	0,62	0,78	0,24	0,78
Г60	***	***		0,76	0,96	0,81	0,96
Г120	**	***	***		0,90	0,79	0,90
S	***	***	***	***		0,79	1
S1	*	*	***	***	***		0,79
S2	***	***	***	***	***	***	

Примечание. Здесь и в табл. 2 выше диагонали таблицы — значения коэффициента корреляции r , ниже диагонали — достоверность соответствующих коэффициентов корреляции (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; *4 — $r = 1$). ГН — Гликемия натощак; Г60 — гликемия через 60 мин в ПТТГ; Г120 — гликемия через 120 мин в ПТТГ; S, S1, S2 — расчетные площади в ПТТГ.

Выявленные корреляции абсолютных параметров теста с $Hb A_{1c}$ не отвечают, однако на актуальный для диабетологов вопрос: какие показатели гликемии в наибольшей степени влияют на уровень гликированного гемоглобина — до пищевой нагрузки (натощак и между приемами пищи) или после нагрузки, в том числе через 2 ч после еды?

Представленные выше данные не позволяют получить ответ на это вопрос. Рассмотрим пример. Пусть в ПТТГ у одного больного уровень глюкозы натощак составляет 9,1 ммоль/л, а на 120-й минуте теста — 15,6 ммоль/л. У другого больного тощаковая гликемия равна 5,2 ммоль/л, а через 120 мин — 11,7 ммоль/л. В обоих случаях абсолютный прирост гликемии по отношению к исходному тощачковому уровню одинаков и составляет 6,5 ммоль/л. И только величина относительного прироста (процента) гликемии делает очевидными, что во 2-м случае сахар крови повысился в большей степени (на 14%), чем в 1-м. Следовательно, амплитуда изменения гликемии в ПТТГ у 2-го больного выражена больше, что означает, что у 2-го больного гликемия регулируется хуже. В то же время этот вывод противоречит заключению, которое можно было бы сделать из анализа абсолютных значений гликемии в тесте. Заметим, что такой хорошо известный параметр ПТТГ, как "спайк" (всплеск) гликемии, представляет собой разность между максимумом гликемии в тесте и уровнем гликемии натощак. С учетом сказанного выше применение данного параметра для анализа результатов ПТТГ весьма спорно, однако он широко используется в современной диабетологии [25].

Итак, выводы относительно степени нарушения углеводного обмена в ПТТГ, полученные только в результате анализа абсолютных значений гликемии, могут привести к грубым логическим ошибкам, особенно когда у больных существенно различаются уровни сахара натощак. Следовательно, изменение гликемии в ПТТГ необходимо анализировать не только в абсолютных, но и в относительных величинах (в процентах, например). Расчет и анализ предложенных относительных показателей ПТТГ приведены ниже.

Корреляция между относительным повышением гликемии в ПТТГ и уровнем $Hb A_{1c}$. Относительное к гликемии натощак повышение гликемии в ПТТГ (ОППГ) рассчитывали по формуле (2) для 60 и 120 мин теста. Не выявлено статистически значимой корреляции между уровнем $Hb A_{1c}$, с одной стороны, и ОППГ для 60 и 120 мин, с другой, в отличие от абсолютных значений гликемии в ПТТГ (см. выше). Отсутствие корреляций между уровнем $Hb A_{1c}$ и ОППГ указывает фактически на отсутствие банальной связи между уровнем гликемии, превышающей тощаковые значения, и уровнем $Hb A_{1c}$. Эту проблему обнаружили и другие исследователи. Исследовательская группа "Diabetes Control and Complications Trial" на основании полученных данных высказала предположение, что средний уровень $Hb A_{1c}$ не в полной мере отражает уровень гликемии [13].

Проанализируем возможные причины этого явления.

Корреляция комплексных интегральных относительных параметров ПТТГ с уровнем Hb A_{1c}. Выявлены положительные достоверные корреляции между уровнем Hb A_{1c} и показателями OS_{Δ/2} ($r = 0,28$, $p < 0,01$), OS_{2/S} ($r = 0,41$, $p < 0,001$), а также отрицательная достоверная корреляция между уровнем Hb A_{1c} и OS_{1/2} ($r = -0,28$, $p < 0,01$), OS_{4/S} ($r = -0,41$, $p < 0,001$) (табл. 2). Следовательно, в отличие от ОППГ комплексные показатели, как правило, коррелируют с Hb A_{1c}, хотя и разнонаправленно. Таким образом, комплексные интегральные относительные показатели, вероятно, являются более надежным прогностическим критерием возможного развития осложнений диабета, чем ОППГ.

Несмотря на то что на первый взгляд формулы (3) и (4), введенные Monnier и соавт. [16], различаются, коэффициент корреляции для OS_{1/2} и OS_{Δ/2} оказался равным единице. Следовательно, формулы (3) и (4) являются эквивалентными, и для анализа достаточно использовать одну из них. В нашем исследовании использовалась формула (3) как более простая и естественная.

Положительная корреляция между величинами относительной площади в ПТТГ OS_{Δ/2}, OS_{3/S}, OS_{2/S}, с одной стороны, и уровнем Hb A_{1c}, с другой, кажется естественной, в то же время отрицательную связь между OS_{1/2} и уровнем Hb A_{1c} необходимо дополнительно интерпретировать. Прежде всего следует обратить внимание на взаимоотношение входящих в формулу расчета OS_{1/2} членов (площадей S₁, S₂ и ΔS), которое станет очень наглядным, если сделать некоторые преобразования формулы (3):

$$OS_{1/2} = S_1/S_2 \cdot 100 = (S_2 - \Delta S)/S_2 \cdot 100 = (1 - \Delta S/S_2) \cdot 100. (9)$$

Из формулы (9) следует, что OS_{1/2} уменьшается, когда соотношение ΔS/S₂ увеличивается от 0 до 1, другими словами, чем меньше значение OS_{1/2}, тем больше вклад в постпрандиальную гликемию S₂ тощакковой гликемии ΔS, и наоборот. Если OS_{1/2} = 0, это означает, что в тесте гликемия находилась на тощакковом уровне, т. е. не повышалась. В то же время, если OS_{1/2} = 100%, то в тесте гликемия натошак была равной 5,6 ммоль/л, так как при этом ΔS = 0.

Если указанные выше свойства OS_{1/2} интерпретировать с клинической точки зрения, то OS_{1/2} от-

ражает качество препрандиального контроля гликемии по сравнению с постпрандиальным: чем OS_{1/2} меньше, тем компенсация диабета натошак хуже, чем постпрандиальная. Следовательно отрицательная корреляция между OS_{1/2} и Hb A_{1c} отражает тесную связь между "тощакковой" декомпенсацией диабета и уровнем Hb A_{1c}.

Аналогично можно интерпретировать отрицательную корреляцию между Hb A_{1c} и OS_{4/S}, если преобразовать формулу (8):

$$OS_{4/S} = (S - S_2)/S \cdot 100\% = (1 - S_2/S).$$

При этом чем меньше значение OS_{4/S}, тем больше вклад в общую гликемию в тесте S гликемии, превышающей нормальные значения S₂, и наоборот. Таким образом, отрицательная корреляция между OS_{4/S} и Hb A_{1c} также отражает тесную связь между "тощакковой" декомпенсацией диабета и уровнем Hb A_{1c}.

Отрицательную корреляцию между OS_{1/2} и Hb A_{1c} можно интерпретировать и по-другому. Для этого формулу (3) представим в другом, но эквивалентном формуле (9) виде:

$$OS_{1/2} = S_1/S_2 \cdot 100 = S_1/(S_1 + \Delta S) = 1/(1 + \Delta S/S_1). (10)$$

Из формулы (10) следует, что OS_{1/2} уменьшается, когда соотношение ΔS/S₁ увеличивается. При этом ΔS/S₁ растет в двух крайних случаях: 1) когда растет ΔS при неизменном S₁; 2) когда уменьшается S₁ при неизменном ΔS. Но в обоих случаях уменьшается степень повышения сахара крови в тесте (S₁) по сравнению с тощакковой гипергликемией, превышающей уровень 5,6 ммоль/л (ΔS) (см. рис. 1). Другими словами, чем меньше значение OS_{1/2}, тем в большей степени гипергликемия натошак превышает 5,6 ммоль/л и в меньшей степени повышается гликемия после приема глюкозы. С одной стороны, мы снова получили, что отрицательная корреляция между OS_{1/2} и Hb A_{1c} отражает связь между "тощакковой" декомпенсацией диабета и уровнем Hb A_{1c} (см. выше), но, с другой, чем в меньшей степени гликемия повышается в тесте (S₁), тем, очевидно, регуляция постпрандиальной гликемии лучше. С этой точки зрения отрицательная корреляция OS_{1/2} и Hb A_{1c} отражает и качество постпрандиальной регуляции гликемии: чем OS_{1/2} меньше, тем постпрандиальная компенсация диабета лучше по сравнению с тощакковой.

Достоверной корреляции между уровнем Hb A_{1c} и OS_{1/S} выявлено не было.

С нашей точки зрения параметр 6,1 ммоль/л, введенный L. Monnier и соавт. [17] в расчет относительной площади в ПТТГ — формула (3), является недостаточно обоснованным, так как базируется на принятой на сегодня норме гликемии натошак, которая, как известно, является условным показателем и потому меняется время от времени. В связи с этим выясним, какие значения, кроме 6,1 ммоль/л (по Monnier и соавт.) или 5,6 ммоль/л (в нашем случае), целесообразно включать в формулу (3), т. е. обобщим подход L. Monnier и соавт., отказавшись от фиксированных значений нормы.

Таблица 2
Корреляционная матрица для относительных параметров ПТТГ и уровня Hb A_{1c}

	Hb A _{1c}	OS _{1/2}	OS _{Δ/2}	OS _{1/S}	OS _{3/S}	OS _{2/S}	OS _{4/S}
Hb A _{1c}		-0,28	0,28	-0,01	0,01	0,41	-0,41
OS _{1/2}	**		-1	0,78	-0,78	-0,37	0,37
OS _{Δ/2}	**	****		-0,78	0,78	0,37	-0,37
OS _{1/S}	нд	***	***		-1	0,28	-0,28
OS _{3/S}	нд	***	***	***		-0,28	0,28
OS _{2/S}	***	***	***	*	*		-1
OS _{4/S}	***	***	***	*	*	**4	

Примечание. нд — статистически недостоверное различие ($p > 0,05$), OS_{1/2}, OS_{Δ/2}, OS_{1/S}, OS_{3/S}, OS_{2/S}, OS_{4/S} — комплексные интегральные относительные параметры ПТТГ.

Для этого проведем специальные расчеты, основываясь на наших данных.

Принцип таких расчетов достаточно очевиден. Вместо 5,6 ммоль/л в формулу (3) подставим последовательно значения от нуля до, например, 11 ммоль/л (предел тощаковой гликемии в нашем исследовании). В этом случае формула (3) преобразуется в более общий вид (см. рис. 2):

$$OS_{1/2}(G) = S1/S2(G) = S1/[dS(G) + S1], \quad (11)$$

где $G = 0, 1, 2 \dots 11$; $S2(G)$ — площадь $S2$, которая теперь зависит от выбранного значения G ; $dS(G) = (ГН - G) \cdot 120$.

Следовательно, формула (3) и эквивалентная ей формула (9) представляют собой частный случай формулы (11), когда $G = N = 5,6$:

$$S2(G) = S2(5,6) = S2, \\ dS(G) = dS(5,6) = \Delta S = (ГН - 5,6) \cdot 120.$$

Более того, формула (11) превращается в формулу (5), когда $G = 0$, так как при этом

$$S2(G) = S2(0) = S, \\ dS(G) = dS(0) = S3.$$

Теперь рассчитаем по формуле (11) значения $OS_{1/2}(G)$, изменяя значение dS путем последовательного изменения G : 0, 1, 2, 3, 4, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 ммоль/л. Поскольку гликемия натощак в ПТТГ не превышала в группе обследованных 12 ммоль/л, то предельной точкой для G был взят уровень 11 ммоль/л. В результате для каждого ПТТГ получаем набор из 12 значений $OS_{1/2}(G)$. Для уточнения взаимосвязи между уровнем $Hb A_{1c}$ и показателем $OS_{1/2}(G)$ нами проведен регрессионный анализ этих показателей. Как видно на рис. 3, чем выше значение G , тем выше отрицательная корреляция между $OS_{1/2}(G)$ и $Hb A_{1c}$, которая достигает максимума при $G = 9$ ммоль/л. При этом она становится достоверной при $G \geq 5$ ммоль/л. Следовательно, можно предположить, что верхняя граница нормы тощаковой гликемии N не может быть ниже 5 ммоль/л, когда целью исследования является изучение взаимосвязи постпрандиальной гликемии и $Hb A_{1c}$. Рекомендованная Американской диабетической ассоциацией норма гликемии натощак 5,6 ммоль/л практически достигла этого предела [5]. Следует отметить, что предел 5,6 ммоль/л был найден на основе совершенно других статистических расчетов: риск развития диабета у генетически предрасположенных к нему лиц племени Pima Indians, резко возростал, когда тощаковая гликемия превышала 5,6 ммоль/л [14]. Хотя следует заметить, то в этих исследованиях гликемия выражалась не в ммоль/л, а в мг%, поэтому исследователи выбрали удобное ("округленное") для практических целей пороговое значение 100 мг% ($100 \cdot 0,0555 = 5,6$ ммоль/л). Не исключено, что если бы это исследование проводили не американские, а европейские исследователи, то нормой могло оказаться "округленное" значение 5 ммоль/л ($5 \cdot 18 = 90$ мг%), поскольку в отличие от США в Европе гликемия выражается в ммоль/л.

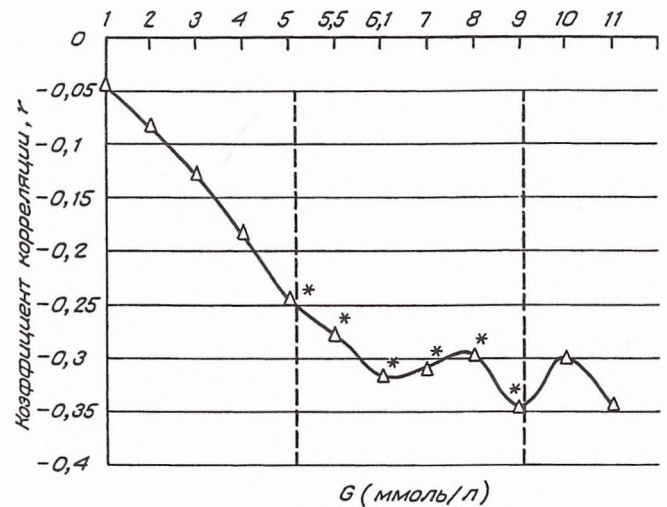


Рис. 3. Корреляция между $Hb A_{1c}$ и $OS_{1/2}(G)$, когда G меняется от нуля до 11 ммоль/л.

* — $p < 0,05$.

Теперь проанализируем, почему растет отрицательная величина коэффициента корреляции $OS_{1/2}(G)$ и $Hb A_{1c}$ при возрастании параметра G вплоть до значения 9 ммоль/л. Обратимся снова к рис. 2. Когда в формуле (11) увеличивается параметр G и соответственно $dS(G)$, то тем самым отсекается от площади под гликемической кривой в ПТТГ некоторое абстрактное тощаковое значение G . При этом реально уровень тощаковой гликемии в обследованной нами группе составил $8,8 \pm 0,16$ ммоль/л (стандартное отклонение $\sigma = 1,53$, $2\sigma = 3,06$). Следовательно, можно предположить, что параметр $OS_{1/2}(G)$ отражает связь постпрандиальной гликемии с $Hb A_{1c}$ тем лучше, чем ближе уровень G реальному значению тощаковой гликемии, который в нашем исследовании в среднем составил примерно 9 ммоль/л. С этой точки зрения наблюдаемый рост корреляции до значения 9 (см. рис. 3) на нашей выборке вполне объясним.

Осталось объяснить, почему достоверная связь между $OS_{1/2}(G)$ и $Hb A_{1c}$ начинает проявляться с уровня G , равного 5 ммоль/л и выше. Самой естественное объяснение — статистическое. Поскольку для средней величины тощаковой гликемии (8,8 ммоль) $3\sigma = 4,59$, то нижняя граница для 2σ составит:

$$8,8 - 3,06 = 5,74 \text{ ммоль/л.}$$

Следовательно, при $G \geq 5$ ммоль/л расчет площади $OS_{1/2}(G)$ ведется в диапазоне 2σ распределения тощаковой гликемии в обследованной группе, т. е. в диапазоне реального, неслучайного разброса тощаковой гликемии вокруг среднего значения. В связи с этим с уровня $G > 5,74$ ммоль/л начинают проявляться статистические закономерности, отраженные на рис. 3.

В обследованной нами группе не оказалось достаточного для надежного статистического анализа числа больных с тощаковой гликемией, превышающей среднее значение более 2σ . В связи с этим фактически на рис. 3 изображена лишь левая часть

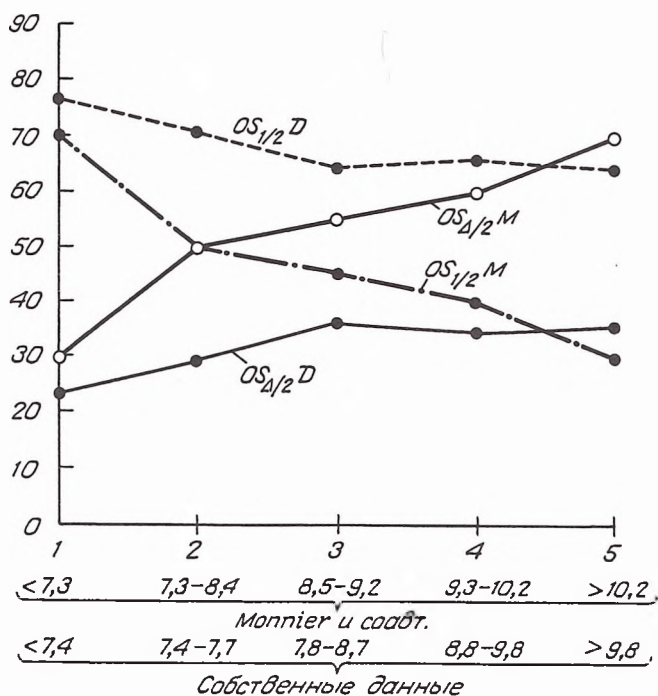


Рис. 4. Вклад тощаковой ($OS_{\Delta/2}$) и постприандиальной ($OS_{1/2}$) гипергликемии в уровень $Hb A_{1c}$.

M — по данным исследования Monnier и соавт.; D — по данным нашего исследования. По оси ординат — процент, по оси абсцисс — значения $Hb A_{1c}$, разбитые по квинтилям.

полного графика корреляционной зависимости $OS_{1/2}(G)$ и $Hb A_{1c}$. Можно лишь предположить, что полный график должен выглядеть в виде параболы.

В работах L. Monnier и соавт. [17, 18] анализируют вклады тощаковой ($OS_{\Delta/2}$) и постприандиальной ($OS_{1/2}$) гликемии в уровень $Hb A_{1c}$. При этом отмечено, что с повышением уровня $Hb A_{1c}$ вклад тощаковой гликемии увеличивается, а постприандиальной — уменьшается. Причем кривые, отражающие вклад тощаковой и постприандиальной гликемии, имеют перекрест на уровне $Hb A_{1c}$ 7,3–8,4% (рис. 4). Таким образом, делается вывод о том, что при уровне $Hb A_{1c}$, близком к нормальному, вклады тощаковой и постприандиальной гликемии одинаковы. При уровне $Hb A_{1c}$ выше нормальных значений большее влияние имеет тощаковая гипергликемия. Иными словами, только после компенсации сахарного диабета по уровню глюкозы крови натощак целесообразна корреляция постприандиальной гликемии.

Полученные L. Monnier и соавт. [17] результаты было решено проверить на нашей выборке. Нами также получено, что при повышении уровня $Hb A_{1c}$ вклад тощаковой гликемии увеличивается, а постприандиальной — уменьшается. Однако при достижении уровня $Hb A_{1c}$ 7,8–8,7% вклад гликемии стабилизируется на 60–65%, а соответственно постприандиальной гликемии — на 35–40%. Таким образом, перекрест кривых тощаковой и постприандиальной гликемии, который наблюдал L. Monnier и соавт., в нашем исследовании отсутствует (см. рис. 4). На наш взгляд, это объясняется разницей в составе пищевой нагрузки. В работе L. Monnier и соавт. в

качестве пищевой нагрузки, по которой оценивалась постприандиальная гликемия, использовался привычный для больного рацион питания, включающий белки, жиры и углеводы. В нашей работе проводится стандартный ПТТГ с 75 г глюкозы. Этим обстоятельством, вероятно, и можно объяснить наблюдаемые различия. Поскольку углеводная нагрузка в ПТТГ является заведомо более высокой, чем при обычном питании, то, вероятно, полученные нами данные отражают, в определенном смысле экстремальные процессы элиминации глюкозы из крови у больных СД2 в ответ на углеводную пищевую нагрузку. Кроме того, при обычном питании снижают постприандиальную гликемию, как известно, пищевые жиры, белки, растительные волокна и другие компоненты диеты. С учетом сказанного отсутствие "пересекреста" на рис. 4 в нашем исследовании свидетельствует, вероятно, о срыве адаптации в механизмах утилизации глюкозы в ПТТГ, когда уровень гликемии натощак перед ПТТГ превышает нормогликемию. С практической точки зрения, когда гликемия натощак превышает норму, то удельный вклад постприандиальной гликемии в ПТТГ остается неизменным, т. е. не зависит от уровня гликемии натощак. В этом отношении требует специального исследования влияние на обнаруженный феномен препаратов, которые целенаправленно снижают постприандиальную гликемию (репаглинид, метиглинид и т. п.).

В заключение обсудим ключевой, не решенный до сих пор вопрос, который вытекает из идеологической основы использования $Hb A_{1c}$ для оценки качества контроля гликемии при диабете. Это позволит нам понять, почему в нашем исследовании мы не получили корреляции между уровнем $Hb A_{1c}$ и относительным повышением гликемии в ПТТГ (ОППГ).

Из результатов исследований *in vitro* установлено, что гемоглобин образует с глюкозой устойчивое соединение, так называемый гликированный гемоглобин, или $Hb A_{1c}$. Оказалось, что чем выше концентрация глюкозы в растворе, содержащем гемоглобин, тем выше концентрация $Hb A_{1c}$ [20], причем $Hb A_{1c}$ рассматривается как интегральный показатель качества гликемии у больных диабетом за прошедшие 6–8 нед [19, 22]. Получены убедительные клинические данные, свидетельствующие о прямой связи между уровнем $Hb A_{1c}$ и развитием осложнений диабета [15, 16, 24]. На этом основании был сделан логически вполне законный вывод, что длительная гипергликемия, показателем которой является $Hb A_{1c}$, предрасполагает к развитию осложнений сахарного диабета. В связи с этим в перечень критериев качества сахароснижающего лечения диабета стали включать не только уровни гликемии, но и $Hb A_{1c}$ [4, 8].

Очевидно, что долговременный хороший контроль гликемии, который отражает $Hb A_{1c}$, обеспечивается лишь в том случае, если больной диабетом поддерживает в течение суток гликемию на уровне, максимально приближенном к норме. Вместе с тем на сегодня практически невозможно обеспечить постоянный, ежеминутный контроль гликемии в

клинических условиях: больной в состоянии исследовать сахар крови только несколько раз в сутки, а не непрерывно. Именно это обстоятельство и породило проблему соответствия точечного исследования гликемии в клинической практике и уровня $Hb A_{1c}$, который отражает непрерывную гликемическую кривую. Ведь гликирование гемоглобина происходит непрерывно в отличие от точечного исследования гликемии.

В специальных исследованиях удалось доказать, что препрандиальный уровень гликемии (перед завтраком, обедом и ужином) положительно коррелирует с уровнем $Hb A_{1c}$ [10]. Это позволило предложить ввести в клиническую практику контроль у больного диабетом только препрандиального уровня гликемии, что, из очевидных умозаключений, должно обеспечить хороший уровень гликемии в других временных точках и в итоге — приближение уровня $Hb A_{1c}$ к норме.

Поскольку больной диабетом так же, как и здоровый человек, большую часть суток находится в препрандиальном, а не постпрандиальном состоянии, то обнаруженная высокая корреляция гликемии до основных приемов пищи с $Hb A_{1c}$ неудивительна.

Но вскоре была выдвинута новая, казалось бы, естественная концепция: на уровень $Hb A_{1c}$ влияет не только гликемия до еды, но повышение сахара после приема пищи. В недостаточно корректно проведенных исследованиях такая корреляция была продемонстрирована [9, 10, 23]. Однако методическая ошибка этих исследований заключалась в том, что исследовали корреляцию с уровнем $Hb A_{1c}$ абсолютных показателей постпрандиальной гликемии. Но очевидно, что уровень постпрандиальной гликемии зависит от двух показателей: уровня препрандиальной гликемии и уровня гликемии, который вызывает углеводная пищевая нагрузка. Если не исключить из анализа препрандиальный уровень гликемии, то выявленную корреляцию может обеспечить известная связь между $Hb A_{1c}$ и препрандиальной гликемией.

Когда в нашем исследовании мы исключили из постпрандиальной гликемии уровень препрандиальной (параметр ОППГ), то корреляция между $Hb A_{1c}$ и постпрандиальной гликемией тут же исчезла. Из этого наблюдения можно сделать вывод, что быстрое и непродолжительное повышение гликемии, даже до высоких степеней, вероятно, не оказывает такого существенного влияния на гликирование гемоглобина, как пусть и не очень высокая, но продолжительная гипергликемия.

Вместе с тем в нашем исследовании так же, как и в других работах [17, 18], связь между $Hb A_{1c}$ и постпрандиальной гликемией обнаруживается, когда анализируются не точечные значения в ПТТГ, а площадь под гликемической кривой, даже за вычетом той, которая обусловлена значением гликемии натощак. Это можно объяснить тем, что когда мы переходим к анализу площадей под гликемической кривой в ПТТГ, то фактически учитывается уровень гликемии за 2 ч проведенного теста, а не в одной точке теста. Естественно ожидать, что площадь под гликемической кривой в тесте коррели-

рует с повышением гликемии после еды в любое другое время суток и, следовательно, она отражает степень постпрандиальной гликемии у обследуемого. Расчетом площадей под гликемической кривой в тесте мы фактически осуществляем переход от точечного анализа гликемии к показателю гликемии за достаточно существенный промежуток времени — 2 ч в нашем случае. Тем самым мы приближаемся к принципу косвенной оценки гипергликемии с помощью исследования $Hb A_{1c}$, который тоже отражает не точечный уровень гликемии, а показатель за длительный промежуток времени. И это ведет к появлению коррелятивных связей между $Hb A_{1c}$ и относительными площадями под гликемической кривой.

С учетом приведенных клинических данных можно полагать, что наиболее методически обоснованным анализом результатов ПТТГ является расчет относительных площадей под гликемической кривой, а не определение точечных значений гликемии в тесте, когда целью исследования является обнаружение коррелятивных связей между нарушением углеводного обмена в тесте и уровнем $Hb A_{1c}$.

При анализе абсолютных и относительных показателей ПТТГ нами была выделена группа параметров, которые достоверно коррелируют с $Hb A_{1c}$: S , S_1 , S_2 , $OS_{1/2}$, $OS_{\Delta/2}$, $OS_{2/S}$, $OS_{4/S}$. Однако при анализе корреляционных отношений этих показателей между собой получен коэффициент корреляции, равный 1, между показателями S и S_2 , $OS_{1/2}$ и $OS_{\Delta/2}$, $OS_{2/S}$ и $OS_{4/S}$, указывающий на тождественность этих показателей. В связи с этим для анализа результатов ПТТГ достаточно использовать не 7, а 4 показателя (например, S и S_1 , $OS_{1/2}$ и $OS_{2/S}$).

Выводы

1. Уровень $Hb A_{1c}$ коррелируется с уровнем тощаковой гликемии и абсолютными уровнями гликемии в ПТТГ через 1 и 2 ч. Однако исключение тощаковой гликемии из уровня гликемии через 1 и 2 ч в ПТТГ приводит к исчезновению корреляции $Hb A_{1c}$ с этими показателями теста. Таким образом, обычно обнаруживаемая коррелятивная связь при СД2 уровня $Hb A_{1c}$ с абсолютным уровнем постпрандиальной гликемии (гликемический "спайк", в частности) обусловлена прежде всего неявным включением в нее гликемии натощак.

2. Только 7 из 8 предлагаемых на сегодня параметров вычисления площадей под гликемической кривой в ПТТГ коррелируют с уровнем $Hb A_{1c}$. При этом 5 из этих 7 параметров эквивалентны ($r = 1$, $p < 0,05$). Следовательно, если целью научного анализа является изучение зависимости осложнений сахарного диабета от параметров ПТТГ, которые коррелируются с $Hb A_{1c}$, то достаточно использовать комплекс из 4 неэквивалентных параметров ПТТГ.

3. Недавно предложенные 2 параметра расчета площади под гликемической кривой в ПТТГ, одним из которых является постоянная 6,1 (верхняя граница нормы гликемии натощак), оказались эквивалентными ($r = 1$, $p < 0,05$), поэтому достаточно использовать в научном анализе один из них.

4. Корреляция с $Hb A_{1c}$ сохраняется, если в расчет площади вместо постоянной 6,1 ввести любую другую постоянную в интервале от 5 до 11 ммоль/л. Чем выше значение G , тем выше отрицательная корреляция между $OS_{1/2}(G)$ и $Hb A_{1c}$, которая достигает максимума при $G = 9$ ммоль/л. Следовательно можно предположить, что верхняя граница нормы тощаковой гликемии не может быть ниже 5 ммоль/л, когда целью исследования является изучение взаимосвязи постпрандиальной гликемии и $Hb A_{1c}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древалъ А. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 33–38.
2. Древалъ А. В., Баташова М. Г. // Пробл. эндокринол. — 1993. — Т. 39, № 3. — С. 13–18.
3. Касаткина Э. П., Оудуд Е. А. // Пробл. эндокринол. — 1993. — № 4. — С. 15.
4. American College of Endocrinology // Endocr. Pract. — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 5–11.
5. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 5–10.
6. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 37–42.
7. American Diabetes Association // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 25–27.
8. American Diabetes Association Position Statement // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — Suppl. 1. — P. 91–93.
9. Avignon A., Radauceanu A., Monnier L. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1822–1826.
10. Bonora E., Calcaterra F., Lombardi S. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 12. — P. 2023–2029.
11. Breuer H. W. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 41, N 10. — P. 421–440.
12. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. — Geneva, 1999.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 968–983.
14. Gabir M. M., Hanson R. L., Dabelea D. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 1108–1112.
15. Kannel W. B., McGee D. L. // J. A. M. A. — 1979. — Vol. 241. — P. 2035–2038.
16. Laakso M. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 937–942.
17. Monnier L., Colette C., Rabasa-Lhoret R. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 737–741.
18. Monnier L., Lapinski H., Colette C. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 881–885.
19. Mortensen H. B., Volund A. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1988. — Vol. 48. — P. 595–602.
20. Nakashima K., Nishizaki O., Andoh Y. et al. // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35. — P. 958–962.
21. Paolisso G., Rizzo M. R., Barbieri M. et al. // Diabet. Metab. — 2003. — Vol. 29. — P. 335–340.
22. Phillips P. J., Phillipov G. // Aust. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 34, N 8. — P. 663–667.
23. Soonthornpun S., Rattarasarn C., Leelawattana R., Setasuban W. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1999. — Vol. 46. — P. 23–27.
24. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. W. et al. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.
25. Temelkova-Kurktschiev T. S., Koehler C., Henkel E. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 12. — P. 1830–1834.

Поступила 19.05.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-06:616-056.52].036.8.015.4

А. В. Древалъ, Ю. А. Редькин, В. В. Богомолов

ДИНАМИКА ПОСТПРАНДИАЛЬНОЙ ГЛИКЕМИИ, МАССЫ ТЕЛА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Обследовано 25 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) с умеренной исходной декомпенсацией диабета ($8,83 \pm 1,85\%$). Средний возраст обследованных — $53,16 \pm 8,92$ года, стаж заболевания — $2,50 \pm 3,06$ года. Было 18 женщин (средний возраст $54,11 \pm 9,67$ года) со стажем заболевания $2,71 \pm 3,08$ года и 7 мужчин (средний возраст $50,71 \pm 6,63$ года) со стажем диабета $1,95 \pm 3,17$ года. До назначения метформина все больные находились на диетотерапии, но без специального контроля за соблюдением калорийности диеты. Всем больным был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. В дальнейшем доза метформина повышалась до 1000–1500 мг в сутки. Лечение метформином проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сутки), соблюдение которой контролировалось по индивидуальному дневнику режима питания.

У больных СД2 метформин оказывает положительное влияние на гликемию натощак ($p = 0,001$) и параметры постпрандиальной гипергликемии (абсолютные и относительные площади под кривой в ПТТГ). В то же время отсутствовала заметная динамика уровня гликированного гемоглобина ($p = 0,533$). Хотя метформин и вызвал заметное снижение индекса инсулинорезистентности с $5,75 \pm 4,72$ до $3,97 \pm 2,71$, но оно оказалось статистически незначимым ($p = 0,181$). У больных СД2 лечение метформином усиливает вызываемое гипокалорийной диетой снижение массы тела, причем наиболее заметно в первые 3 мес лечения. Вместе с тем метаанализ показал, что этот эффект метформина является довольно умеренным ($p = 0,02$). Лечение больных СД2 метформином на фоне гипокалорийной диеты сопровождается улучшением липидного обмена (достоверно снижаются уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности) и снижением систолического артериального давления.

Ключевые слова: сахарный диабет, пероральный тест толерантности к глюкозе, ожирение, метформин, постпрандиальная гипергликемия, холестерин, инсулин, инсулинорезистентность, артериальное давление, $Hb A_{1c}$.

Twenty-five patients with type 2 diabetes (DM-2) and its moderate initial decompensation ($8.83 \pm 1.85\%$) were examined. The mean age of the examinees was 53.16 ± 8.92 years; the duration of the disease was 2.50 ± 3.06 years. There were 18 females (mean age 54.11 ± 9.67 years) whose disease duration was 2.71 ± 3.08 years and 7 males (mean age 50.71 ± 6.63 years) with a disease duration of 1.95 ± 3.17 years. Before prescribing metformin, all the patients received diet therapy, but without making a special monitoring of the calorie content of a diet. All the patients were given metformin in an initial daily dose of 500 mg. Later on the daily dose of metformin was increased up to 1000–1500 mg. Metformin treatment was performed during low-calorie diet (as high as 1200 kcal daily); compliance was monitored by an individual dietary diary.

In patients with DM-2, metformin exerted a positive effect on fasting glycemia ($p = 0.001$) and postprandial hyperglycemia (absolute and relative areas under the curve in the oral glucose tolerance test (OGTT)). At the same time there were no perceptible changes in the level of glycosylated hemoglobin ($p = 0.533$). Although metformin caused a noticeable decrease from 5.75 ± 4.72 to 3.97 ± 2.71 , it was yet statistically insignificant ($p = 0.181$). In patients with DM-2, metformin therapy enhanced a low-calorie diet-induced body weight loss, most markedly within the first three months of therapy. At the same time, a meta-analysis has shown that this effect of metformin is rather moderate ($p = 0.02$). Metformin treatment for MD-2 during low-calorie diet improves lipid metabolism, by significantly decreasing the levels of total cholesterol and low-density lipoproteins, and lowers systolic blood pressure.

Key words: diabetes mellitus, oral glucose tolerance test, obesity, metformin, postprandial hyperglycemia, cholesterol, insulin, insulin resistance, blood pressure, Hb A_{1c}.

В настоящее время основным сахароснижающим препаратом при сахарном диабете 2-го типа (СД2), сочетающемся с ожирением, является метформин, который оказывает положительное влияние не только на углеводный обмен, но и на гиперлипидемию, инсулинрезистентность, избыточную массу тела, артериальную гипертензию [23]. Кроме того, метформин улучшает периферическую и печеночную чувствительность к инсулину, снижает базальную продукцию глюкозы печенью и повышает инсулинопосредованный захват и утилизацию глюкозы периферическими тканями [22]. Этим объясняется положительное влияние метформина на тощаковую гипергликемию. Вместе с тем влияние метформина на постпрандиальную гликемию изучено еще недостаточно. Целью нашей работы было изучение у больных СД2 с избыточной массой тела или ожирением влияния монотерапии метформином на динамику массы тела, артериальное давление, а также состояние липидного и углеводного обмена. В частности, оценку динамики постпрандиальной гликемии проводили с помощью ранее разработанного нами метода расчета постпрандиальной гипергликемии в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) [1].

Материалы и методы

Обследовано 25 больных (средний возраст $53,16 \pm 8,92$ года) со стажем заболевания $2,50 \pm 3,06$ года. Из них было 18 женщин (средний возраст $54,11 \pm 9,67$ года) со стажем СД $2,71 \pm 3,08$ года и 7 мужчин (средний возраст $50,71 \pm 6,63$ года) со стажем заболевания $1,95 \pm 3,17$ года. После 1-го визита из исследования выбыла 1 больная в связи с обострением сопутствующего хронического заболевания (панкреатит), которое не было связано с применением метформина. В дальнейшем из исследования выбыли еще 3 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

До назначения метформина все больные находились на диетотерапии, но без специального контроля за соблюдением калорийности диеты. Всем больным был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. В дальнейшем доза метформина повышалась до 1000–1500 мг в сутки, если уровень гликемии не достигал целевых значений. В соответствии с протоколом исследования доза метформина могла быть повышена до 1000 мг во время 2-го визита (1 мес лечения), если уровень глюкозы крови натощак превышал 8 ммоль/л, и до 1500 мг в сутки на 3-м визите (3 мес лечения), если уровень глюкозы крови превышал 7 ммоль/л.

Лечение метформином проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сутки), соблюдение которой контролировалось по индивидуальному дневнику режима питания.

Кроме регулярного клинического осмотра, у больных контролировали пульс, артериальное давление, рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

ОТ измеряли сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12-го ребра и верхним передним краем подвздошной кости.

ОБ измеряли сантиметровой лентой на уровне больших вертелов бедренных костей.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле масса тела (в кг)/рост (в м²).

Динамику показателей массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ, соотношения ОТ/ОБ рассчитывали как процентное изменение соответствующих показателей по отношению к таковым на 1-м визите.

ПТТГ проводили с нагрузкой 75 г глюкозы с определением уровней глюкозы крови натощак, а затем через 1 и 2 ч после углеводной нагрузки.

Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра "Глюкотренд" ("Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария).

Уровень гликированного гемоглобина — Hb A_{1c} (норма 4,7–6,4%) определяли методом ионно-обменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия).

Уровень иммунореактивного инсулина — ИРИ (норма 0–17 мкЕД/л) определялся хемилюминесцентным методом на анализаторе "Immulite" (США) в лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО).

Уровни общего холестерина (норма 3,1–5,2 ммоль/л), липидов низкой плотности — ЛПНП (норма 1,5–3,5 ммоль/л), липидов высокой плотности — ЛПВП (норма 0,9–1,9 ммоль/л), триглицеридов (норма 0,5–2,0 ммоль/л) определяли в лаборатории кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО.

Кроме того, для оценки чувствительности к инсулину определялся индекс инсулинрезистентности (ИР) методом НОМА (Homeostasis Model Assessment) по формуле.

ИР-НОМА = глюкоза натощак (в ммоль/л) · инсулин натощак (в мкЕД/мл)/22,5 [21].

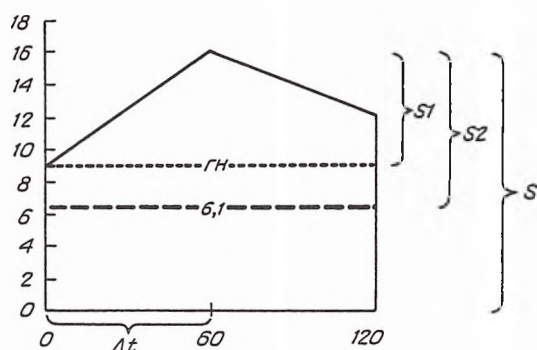


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ.

ГН — гликемия натощак; S, S1, S2 — рассчитываемые площади. По оси ординат — уровень глюкозы (в ммоль/л), по оси абсцисс — время (в мин).

Площадь под гликемической кривой в ПТТГ рассчитывали методом трапеций (рис. 1):

$$S = \Delta t \cdot [(G_1 + G_2)/2], \quad (1)$$

где G_1 и G_2 — уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ; Δt — интервал времени между G_1 и G_2 .

С помощью формулы трапеций были рассчитаны (см. рис. 1):

S — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте;

S1 — площадь над уровнем гликемии натощак;

S2 — площадь над уровнем гликемии 5,6 ммоль/л;

$\Delta S = (S2 - S1)$ — площадь между уровнем гликемии натощак и уровнем гликемии 5,6 ммоль/л;

S3 = (S - S1) — площадь под уровнем гликемии натощак;

S4 = (S - S2) — площадь под уровнем гликемии 5,6 ммоль/л.

Из всех возможных формул, отражающих повышение гликемии в тесте в относительных показателях, были выбраны только две, которые, как было показано ранее [1], являются наиболее приемлемыми для анализа:

1) вклад постприандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак (S1 на рис. 1), в постприандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л (S2 на рис. 1).

$$OS_{1/2} = S1/S2 \cdot 100\%; \quad (2)$$

2) вклад постприандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л (S2 на рис. 1), в постприандиальную гликемию в ПТТГ (S)

$$OS_{2/S} = S2/S \cdot 100\%. \quad (3)$$

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS 11.0 for Windows с применением методов дескриптивной, вариационной, непараметрической статистики. Сравнение с другими исследователями проводили по базе данных "The Cochrane Library" [6] с помощью компьютерной программы "Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration", 2003, которая представлена в Интернете по адресу: www.cc-ims.net/RevMan.

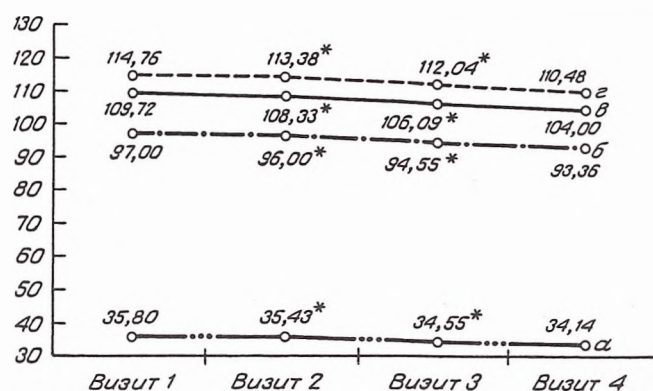


Рис. 2. Динамика показателей ИМТ (а), массы тела (б), ОТ (в), ОБ (г) в ходе исследования.

* $p < 0,05$ (по отношению к предыдущему визиту).

Результаты и их обсуждение

Динамика абсолютных значений антропометрических показателей в ходе исследования по визитам представлена на рис. 2.

Отмечено, что все показатели к 6-му месяцу лечения достоверно улучшились. При этом достоверное различие в абсолютных показателях массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ по отношению к предыдущему визиту появляется уже через 1 мес лечения метформином (визит 2) и сохраняется до 3-го месяца терапии ($p < 0,05$). На 4 визите (6-й месяц лечения) достоверная разница в перечисленных выше показателях по отношению к предыдущему визиту отсутствует. Таким образом, на фоне лечения метформином абсолютные показатели массы тела, ИМТ, ОТ и ОБ достоверно снижаются в первые 3 мес терапии. В последующие 3 мес лечения перечисленные выше показатели оставались неизменными.

При анализе относительных показателей динамики массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ выявлены аналогичные изменения (рис. 3).

Сопоставив методом метаанализа полученные нами данные по параметрам массы тела с международными, мы выяснили, насколько наши

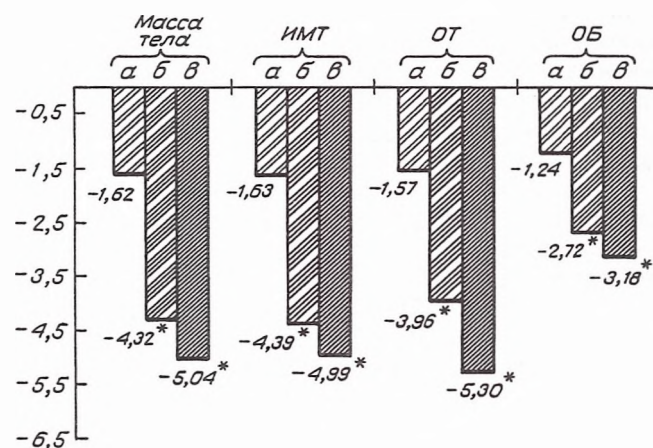


Рис. 3. Динамика показателей массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ в ходе исследования в процентах по отношению к визиту 1.

а — визит 2, б — визит 3, в — визит 4. * $p < 0,05$ (по отношению к визиту 1).

данные совпадают с результатами других исследований. Как следует из табл. 1 [2–5, 7–9, 11–16, 19, 20, 24–31], в нашем исследовании лечение метформином сопровождалось более выраженным снижением массы тела и ИМТ, чем в аналогичных исследованиях. Используя предложенный "The Cochrane Collaboration" метод слияния собственных и международных достоверных

данных, мы выявили, что снижение массы тела и ИМТ в нашем исследовании является достоверным, хотя уровень достоверности ($p = 0,02$) невысок. Таким образом, несмотря на то что метформин, несомненно, способствует снижению массы тела, этот его эффект не является основным, что совпадает с результатами других исследований [23].

Таблица 1

Эффективность применения метформина по данным различных исследований

Исследование	<i>n</i>	До лечения	После лечения	Стандартизированное среднее отклонение [95% доверительный интервал]
<i>M ± m</i>				
<i>Масса тела, кг</i>				
Собственные данные	21	97,00 ± 20,52	93,36 ± 20,23	-0,18 [-0,17; 0,00]
UKPDS, 1998	342	85,20 ± 14,70	87,40 ± 15,40	0,15 [0,00; 0,30]
Dornan [11]	30	84,60 ± 14,80	84,60 ± 14,20	0,00 [-0,51; 0,51]
DeFronzo [8]	210	91,40 ± 15,10	90,70 ± 16,20	-0,04 [-0,24; 0,15]
Noury [25]	30	80,40 ± 14,40	79,50 ± 14,50	-0,06 [-0,51; 0,44]
Hoffmann [16]	31	79,00 ± 8,80	78,50 ± 8,40	-0,06 [-0,56; 0,44]
Amador-Licona [2]	28	70,70 ± 14,80	69,60 ± 14,30	-0,07 [-0,60; 0,45]
Campbell [3]	24	78,20 ± 15,70	76,00 ± 12,27	-0,15 [-0,72; 0,41]
Pavo [26]	100	88,90 ± 15,90	86,50 ± 0,40	-0,21 [-0,49; 0,07]
Goldstein [13]	76	93,80 ± 17,00	91,10 ± 2,61	-0,22 [-0,54; 0,10]
Tamez [27]	29	90,00 ± 4,00	89,00 ± 5,00	-0,22 [-0,73; 0,30]
Teupe [29]	50	87,70 ± 11,90	85,10 ± 10,00	-0,23 [-0,63; 0,16]
Hallsten [14]	13	88,80 ± 3,00	86,80 ± 10,45	-0,25 [-1,02; 0,52]
DeFronzo [8]	143	92,60 ± 13,11	88,90 ± 13,10	-0,28 [-0,51; -0,05]
Lee [19]	24	112,00 ± 33,80	103,50 ± 26,40	-0,28 [-0,84; 0,29]
Hermann [15]	38	79,10 ± 9,20	76,50 ± 7,30	-0,31 [-0,76; 0,14]
Tessier [28]	18	84,90 ± 11,10	82,30 ± 1,60	-0,32 [-0,98; 0,34]
Всего...	1207			-0,09 [-0,17; 0,00]
Тест гетерогенности: ChiI = 16,63; <i>df</i> = 16 ($p = 0,41$); II = 3,8%				
Тест для всех эффектов: <i>Z</i> = 2,07 ($p = 0,04$)				
<i>Индекс массы тела, кг/м²</i>				
Собственные данные	21	35,80 ± 6,19	34,14 ± 6,11	-0,26 [-0,87; 0,34]
Mather [20]	29	32,10 ± 6,90	32,10 ± 6,63	0,00 [-0,51; 0,51]
Del Prato [9]	284	29,70 ± 4,20	29,50 ± 4,30	-0,05 [-0,21; 0,12]
Uehara [31]	11	29,20 ± 2,10	29,00 ± 2,50	-0,08 [-0,92; 0,75]
Chiasson [5]	81	30,70 ± 5,10	29,91 ± 2,97	-0,19 [-0,50; 0,12]
Moses [24]	27	31,80 ± 6,00	30,94 ± 2,33	-0,19 [-0,72; 0,35]
Charpentier [4]	75	29,20 ± 2,58	28,46 ± 2,58	-0,29 [-0,61; 0,04]
Damsbo [7]	9	31,70 ± 3,60	29,60 ± 3,30	-0,58 [-1,53; 0,37]
Fanghanel [12]	30	27,50 ± 1,20	26,40 ± 1,80	-0,71 [-1,23; -0,19]
Всего...	567			-0,15 [-0,27; -0,04]
Тест гетерогенности: ChiI = 7,94; <i>df</i> = 8 ($p = 0,44$); II = 0%				
Тест для всех эффектов: <i>Z</i> = 2,56 ($p = 0,01$)				
<i>Глюкоза крови натощак, ммоль/л</i>				
Собственные данные	21	8,62 ± 1,77	7,35 ± 1,77	-0,70 [-1,33; -0,08]
Noury [25]	30	9,74 ± 3,08	8,40 ± 3,25	-0,42 [-0,93; 0,09]
Mather [20]	29	7,00 ± 1,21	6,50 ± 1,02	-0,44 [-0,96; 0,08]
Horton [17]	178	11,00 ± 2,60	9,42 ± 2,40	-0,63 [-0,84; -0,42]
Uehara [31]	11	8,54 ± 1,71	7,54 ± 1,33	-0,63 [-1,49; 0,23]
Inzucchi [18]	15	16,07 ± 4,70	12,82 ± 3,45	-0,77 [-1,51; -0,02]
Hallsten [14]	13	8,00 ± 1,80	6,80 ± 1,08	-0,78 [-1,59; 0,02]
UKPDSa, 1998	342	8,90 ± 2,10	7,40 ± 1,44	-0,83 [-0,99; -0,68]
DeFronzo [8]	143	14,22 ± 3,18	11,32 ± 3,58	-0,85 [-1,10; -0,61]
Всего...	782			-0,75 [-0,85; -0,65]
Тест гетерогенности: ChiI = 6,08; <i>df</i> = 8 ($p = 0,64$); II = 0%				
Тест для сех эффектов: <i>Z</i> = 14,29 ($p < 0,00001$)				

Исследование	n	До лечения	После лечения	Стандартизированное среднее отклонение [95% доверительный интервал]
<i>Hb A_{1c} %</i>				
Собственные данные	21	8,83 ± 1,85	8,66 ± 1,77	-0,09 [-0,70; 0,51]
DeFronzo [8]	210	8,40 ± 1,19	8,00 ± 1,44	-0,30 [-0,49; -0,11]
Goldstein [13]	76	8,70 ± 1,20	8,40 ± 0,70	-0,30 [-0,62; 0,02]
Moses [24]	27	8,60 ± 1,10	8,27 ± 1,10	-0,30 [-0,83; 0,24]
Inzucchi [18]	15	9,80 ± 1,70	9,30 ± 1,32	-0,32 [-1,04; 0,40]
Noury [25]	30	9,70 ± 3,70	8,46 ± 3,74	-0,33 [-0,84; 0,18]
UKPDS, 1998	342	7,30 ± 1,40	6,70 ± 1,44	-0,42 [-0,57; -0,27]
Del Prato [9]	284	7,43 ± 1,48	6,77 ± 1,34	-0,47 [-0,63; -0,30]
Hermann [15]	38	7,90 ± 1,60	7,00 ± 1,23	-0,62 [-1,09; -0,16]
Teupe [29]	50	9,00 ± 1,30	8,10 ± 1,44	-0,65 [-1,05; -0,25]
Horton [17]	178	8,40 ± 1,20	7,60 ± 1,13	-0,68 [-0,90; -0,47]
Amador-Licona [2]	28	8,50 ± 1,50	7,60 ± 0,80	-0,74 [-1,28; -0,20]
Всего...	1299			-0,45 [-0,54; -0,36]

Тест гетерогенности: ChiI = 12,47; df = 11 (p = 0,33); II = 11,8%

Тест для всех эффектов: Z = 10,01 (p < 0,00001)

В конце лечения выявлено достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак с $8,62 \pm 1,77$ до $7,35 \pm 1,77$ ммоль/л ($p = 0,001$). Вместе с тем уровень $Hb A_{1c}$ хотя и снизился, но незначительно (с $8,83 \pm 1,85$ до $8,66 \pm 1,77\%$; $p = 0,533$). Вероятно, это связано с тем, что исходно гипергликемия у этих больных была умеренной и ее динамика составила чуть более 1 ммоль/л. При анализе динамики уровня глюкозы крови натощак по визитам отмечается, что достоверное улучшение происходит лишь к 3-му месяцу лечения. Уровень глюкозы в крови на визите 3 составил $7,04 \pm 1,14$ ммоль/л ($p < 0,05$) по отношению к визиту 2 — $8,18 \pm 1,64$ ммоль/л).

При сопоставлении полученных данных с результатами аналогичных исследований из базы данных "The Cochrane Library" (см. табл. 1) [2, 8, 9, 13–15, 17, 18, 20, 24, 25, 29–31] выявлено, что снижение уровня $Hb A_{1c}$ в нашем исследовании менее значимо, а снижение уровня глюкозы крови натощак — сопоставимо. Таким образом, наблюдаемое снижение тощаковой гипергликемии, очевидно, объясняется известным действием метформина — подавлением ночной гиперпродукции глюкозы печенью. Так как в нашем исследовании суточная гипергликемия исходно была достаточно умеренной ($8,62 \pm 1,77$ ммоль/л), так же как и коррелируемый с ней уровень $Hb A_{1c}$ ($8,83 \pm 1,85\%$), улучшение компенсации диабета не отразилось существенно на динамике $Hb A_{1c}$. Этот феномен отмечен и в других исследованиях [10].

Что касается абсолютных показателей ПТТГ, то в конце исследования отмечено достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, через 1 и 2 ч после нагрузки ($p < 0,05$). Таким образом, в ходе лечения метформином уровень гликемии в ПТТГ достоверно улучшился.

Выявлено и достоверное снижение общей площади S под кривой гликемии (с $1717,44 \pm 385,15$ до $1566,71 \pm 341,38$; $p < 0,05$). Таким образом, метформин положительно влияет на динамику гликемии, как тощаковой, так и постпрандиальной, но не ока-

зывает влияния на $Hb A_{1c}$. На неполное соответствие динамики гликемии и гликированного гемоглобина указывается и в других исследованиях [10].

Что касается площади под гликемической кривой в тесте, то результат получился неоднозначным. Несмотря на достоверное снижение общей площади под кривой гликемии S, отсутствовала достоверная динамика площади S1 (с $683,04 \pm 236,43$ до $685,00 \pm 220,88$; $p = 0,48$), т. е. гликемии, превышающей тощаковые значения в тесте. В то же время выявлено достоверное повышение $OS_{1/2}$ (с $66,75 \pm 16,40$ до $80,67 \pm 18,74$; $p = 0,002$), т. е. вклада постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию натощак, в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л. Достоверно понизился и $OS_{2/5}$ (с $58,89 \pm 9,51$ до $55,13 \pm 9,82$; $p < 0,001$), т. е. вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ.

Таким образом, анализ площади в относительных величинах ($OS_{1/2}$ и $OS_{2/5}$) устраняет неоднозначность результатов, полученных при анализе площади в абсолютных цифрах (S и S1). Как было показано нами ранее [1], это обусловлено устранением методических ошибок, возникающих при работе с абсолютными показателями гликемии в тесте. Итак, можно сделать вывод, что лечение метформином достоверно и положительно влияет на постпрандиальную гликемию.

Достоверной динамики уровня ИРИ в ходе ПТТГ на фоне лечения метформином выявлено не было (табл. 2), что в какой-то мере закономерно, так как метформин не оказывает прямого влияния на секрецию инсулина.

Таблица 2

Динамика уровня ИРИ (в мк ЕД/л) в ходе ПТТГ

Визит	Натощак	Через 1 ч после нагрузки	Через 2 ч после нагрузки
1	15,34 ± 12,35	46,22 ± 35,45	47,66 ± 35,97
4	12,84 ± 8,54	47,45 ± 29,58	45,32 ± 42,93
P_{1-4}	0,664	0,837	0,566

Таблица 3

Лабораторные показатели липидного обмена (в ммоль/л) в ходе исследования

Визит	Общий холестерин	Триглицериды	ЛПНП	ЛПВП
1	6,51 ± 1,28	2,06 ± 1,25	4,65 ± 1,12	1,09 ± 0,34
2	5,67 ± 0,99*	1,89 ± 0,74	3,82 ± 0,90*	0,97 ± 0,32
3	5,91 ± 0,89	2,00 ± 1,01	4,07 ± 0,75	0,99 ± 0,33
4	5,42 ± 0,95*	1,86 ± 0,52	3,56 ± 0,85*	1,11 ± 0,60
p ₁₋₄	0,002	0,794	0,002	0,159

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к предшествующему визиту.

На фоне лечения метформином выявлена тенденция к снижению ИР-НОМА с $5,75 \pm 4,72$ до $3,97 \pm 2,71$, хотя и недостаточному ($p = 0,181$). Отсутствие достоверных изменений ИР-НОМА связано с большим стандартным отклонением, что отражает нерегулярный эффект метформина на проявление инсулинрезистентности в обследованной нами группе больных. Выявление причин этого явления требует дополнительных исследований.

На фоне лечения метформином выявлено достоверное ($p = 0,002$) снижение уровня общего холестерина и ЛПНП. Отмечено достоверное снижение этих показателей на 1-м месяце лечения (визит 2). К 3-му месяцу лечения произошло некоторое повышение уровня общего холестерина и ЛПНП ($p > 0,05$). К концу исследования (6-й месяц) вновь отмечено достоверное снижение этих показателей ($p < 0,05$). Достоверных изменений уровней триглицеридов и ЛПВП не получено (табл. 3).

К концу исследования произошло достоверное снижение уровня систолического артериального давления с $137,60 \pm 20,26$ до $127,62 \pm 11,36$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Снижение диастолического артериального давления было недостоверным (с $82,00 \pm 11,27$ до $78,57 \pm 8,08$ мм рт. ст.; $p > 0,05$).

Таким образом, назначение больным СД2 метформина на фоне субкалорийной диеты с целью долгосрочного поддержания (по крайней мере 6 мес) оптимального для больного уровня гликемии оказывает положительный эффект на динамику не только углеводного, но и липидного обмена, а также на динамику массы тела и артериального давления.

Выводы

1. У больных СД2 с умеренной исходной декомпенсацией заболевания ($HbA_{1c} 8,83 \pm 1,85\%$) метформин оказывает положительное влияние на гликемию натощак ($p = 0,001$) и параметры постпрандиальной гипергликемии (абсолютные и относительные площади под кривой в ПТТГ). Вместе тем отсутствовала заметная динамика уровня HbA_{1c} ($p = 0,533$). Метформин не вызвал достоверного снижения ИР-НОМА ($5,75 \pm 4,72$ против $3,97 \pm 2,71$; $p = 0,181$).

3. У больных СД2 лечение метформином усиливает вызываемое гипокалорийной диетой снижение массы тела, причем наиболее заметное в пер-

вые 3 мес лечения. Вместе с тем метаанализ показал, что этот эффект метформина является довольно умеренным ($p = 0,02$).

4. Лечение больных СД2 метформином на фоне гипокалорийной диеты сопровождается улучшением липидного обмена (достоверно снижаются уровни общего холестерина и ЛПНП) и снижением систолического артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. // Пробл. эндокринол. — 2007. — № 1. — С. 10—18.
2. Amador-Licona N., Guizar-Mendoza J., Vargas E. et al. // Arch. Med. Res. — 2000. — Vol. 31, N 6. — P. 571—575.
3. Campbell I. W., Menzies D. G., Chalmers J. et al. // Diabete et Metab. — 1994. — Vol. 20. — P. 394—400.
4. Charpentier G., Fleury F., Kabir M. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 10. — P. 828—834.
5. Chiasson J. L., Nadeau L. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 989—994.
6. The Cochrane Library 2006, Issue 1, <http://www.thecochranelibrary.com>
7. Damsbo P., Hermann L. S., Vaag A. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 9. — P. 1489—1494.
8. DeFronzo R. A., Goodman A. M. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 9. — P. 541—549.
9. Del Prato S., Erkelens D. W., Leutenegger M. // Acta Diabetol. — 2003. — Vol. 40, N 1. — P. 20—27.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 968—983.
11. Dornan T. L., Heller S. R., Peck G. M., Tattersall R. B. // Diabetes Care. — 1991. — Vol. 14, N 4. — P. 342—344.
12. Fanghanel G., Sanchez-Reyes L., Trujillo C. et al. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19, N 11. — P. 1185—1189.
13. Goldstein B. J., Pans M., Rubin C. J. // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25, N 3. — P. 890—903.
14. Hallsten K., Virtanen K. A., Lonnqvist F. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3479—3485.
15. Hermann L. F., Schersten B., Bitzen P. O. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 10. — P. 1100—1109.
16. Hoffmann J., Spengler M. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103, N 6. — P. 483—490.
17. Horton E. S., Clinkingbeard C., Gallin M. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 11. — P. 1660—1665.
18. Inzucchi S. E., Maggs D. G., Spollett G. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 13. — P. 867—872.
19. Lee A., Morley J. E. // Obes. Res. — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 47—53.
20. Mather K. J., Verma S., Anderson T. J. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37, N 5. — P. 1344—1350.
21. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
22. Metformin Hydrochloride. American Hospital Formulary Service Drug Information. — Bethesda, 1999. — P. 2755—2763.
23. Metformin Monotherapy for Type 2 Diabetes Mellitus (Review). The Cochrane Collaboration. — 2005.
24. Moses R., Slobodniuk R., Boyages S. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 119—124.
25. Noury J., Nandeuil A. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17, N 1, Pt 2. — P. 209—212.
26. Pavo I., Jermendy G., Varkonyi T. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 4. — P. 1637—1645.
27. Tamez Perez H. E., de Gomez Ossio M. D., Ibarra Martinez I. B. // Med. Interna de Mexico. — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 272—275.
28. Tessier D., Maheux P., Khalil A., Fulop T. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48, N 7. — P. 897—903.
29. Teupe B., Bergis K. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17. — P. 213—217.
30. Turner R. C., Holman R. R., Stratton I. M. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9131. — P. 854—865.
31. Uehara M. H., Kohlmann N. E. B., Zanella M. T., Ferreira S. R. G. // Diabet. Obes. Metab. — 2001. — Vol. 3, N 5. — P. 319—325.

Получено 19.05.06

У. С. Ооржак, Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина, В. Н. Панфилова, С. В. Михуткина

АПОПТОЗ АДИПОЦИТОВ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ ФОРМЫ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ*

Кафедра детских болезней № 1, кафедра биохимии с курсом медицинской химии Красноярской государственной медицинской академии

Ожирение является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. В XXI столетии ожирение, относящееся к числу наиболее распространенных хронических заболеваний, принимает характер глобальной эпидемии, охватывающей практически все страны и народы мира. Эксперты ВОЗ предполагают, что количество лиц с ожирением к 2005 г. по сравнению с 2000 г. увеличится почти в 2 раза и составит более 300 млн человек. С каждым годом ситуация ухудшается, ожирение "молодеет", становится проблемой не только взрослых, но детей и подростков. В настоящее время в развитых странах мира до 20% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением. В Российской Федерации ожирение имеют 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей — в городской. Ожирение является социальной проблемой, так как приводит к ранней инвалидизации и сокращает среднюю предполагаемую продолжительность жизни. Наконец, ожирение сопровождается такие заболевания, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, а также инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Ранее считалось, что снижение массы тела ассоциируется с уменьшением размера адипоцитов, но не их количества, однако в последние 5—7 лет акценты в понимании регуляции массы жировой ткани стали существенно меняться. Так, было показано, что редуцирование массы жировой ткани сопровождается гибелью части адипоцитов, реализуемой по варианту апоптоза (Prins, 1997), однако этот процесс не индуцируется простым снижением калорийности потребляемой пищи.

Цель работы — изучение выраженности апоптоза в жировой ткани с учетом клинико-анамнестических параметров (отягощенная наследственность, большая масса тела при рождении, тип и степень тяжести данной патологии).

Материалы и методы

Рассмотрены особенности апоптоза адипоцитов у 18 детей (средний возраст $12,7 \pm 2,1$ года) с ожирением. В зависимости от поставленной задачи из числа обследованных формировались следующие подгруппы: 1-я — дети с ожирением II или III степени (тяжесть ожирения определяли по ИМТ с последующим расчетом процента избыточной массы

тела — по рекомендациям Ю. А. Князева [2]; превышение массы тела на 30—49% от возрастно-половой нормы соответствовало II степени, на 50—99% — III степени ожирения); 2-я — пациенты с отягощенной наследственностью по ожирению или без указаний на ожирение у родственников; 3-я — дети с массой тела при рождении более 3900 г или с нормальной массой; 4-я — больные с абдоминальным или общим ожирением (в зависимости от показателя соотношения окружности талии — ОТ к окружности бедер — ОБ, при $ОТ/ОБ > 0,85$ у девочек и $ОТ/ОБ > 0,9$ у мальчиков диагностировали абдоминальную форму ожирения).

Гистологическим материалом служила подкожная жировая ткань окологрудинной области, полученная при оперативной биопсии. Детекция апоптоза осуществлена в депарафинизированных срезах жировой ткани с помощью набора "Mebstain Apoptosis Detection kit" ("Immunotech", Франция) согласно протоколу фирмы-производителя. Подсчитывали общее количество TUNEL⁺ (апоптотических) клеток жировой ткани в 20 полях зрения ($\times 900$) с последующим расчетом апоптотического индекса — АИ (АИ = число TUNEL⁺-клеток в 1 поле зрения). В связи с отсутствием нормативной базы по оценке апоптоза клеток жировой ткани настоящий анализ полученных данных проведен на основании расчета центильных значений числа TUNEL⁺-клеток. Наряду с этим АИ оценивали в пределах заданных интервалов: замедленный апоптоз — АИ в интервале 0,1—2,5; допустимая программированная гибель адипоцитов — АИ 2,6—5,0 и ускоренный апоптоз — АИ в пределах 5,1—7,5.

Статистическая обработка результатов осуществлена с применением прикладных программ "Statistica" 6.0 for Windows, MS Excel 9.0 с расчетом средних арифметических значений и их стандартных отклонений.

Результаты и их обсуждение

Анализ выраженности апоптоза адипоцитов с учетом степени тяжести ожирения показал, что при II степени ожирения допустимые значения TUNEL⁺-клеток в интервале 25—75 центиля имели 5 (71,4%) обследованных, при III степени ожирения указанному интервалу соответствовали результаты обследований 6 (54,5%) детей, статистических значимых различий с предыдущей подгруппой не было. Однако у пациентов с ожирением III степени общий показатель погранично сниженного (число TUNEL⁺-клеток ниже 10-го центиля) и патологически сниженного (число TUNEL⁺-клеток менее

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

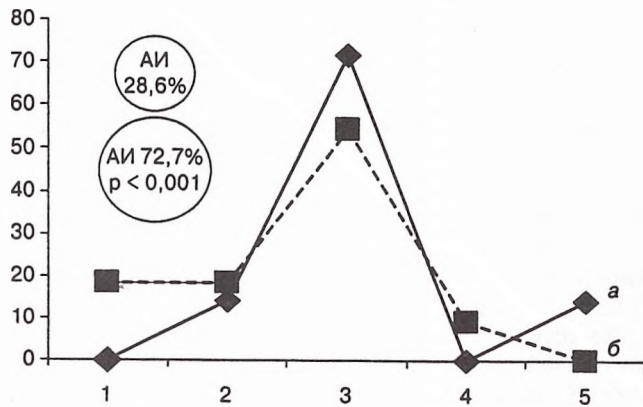


Рис. 1. Апоптоз у детей с ожирением II (а) и III (б) степени.

Здесь и на рис. 2—4: по осям абсцисс — число TUNEL⁺-клеток ($M \pm \delta$), по осям ординат — количество детей (%). Здесь и на рис. 2—4: 1 — патологически замедленный апоптоз, 2 — погранично замедленный апоптоз, 3 — норма, 4 — погранично ускоренный апоптоз, 5 — патологически ускоренный апоптоз.

3-го центиля) апоптоза был в 2 раза выше и составил 36,4% против 14,3% при ожирении II степени. Частота встречаемости случаев ускоренного апоптоза адипоцитов не имела существенных различий в рассматриваемых подгруппах. Оценка апоптоза по данным АИ при ожирении разной степени тяжести показала, что число случаев с низкими значениями АИ, указывающими на замедленный апоптоз, было значительно выше при ожирении III степени (72,7% против 28,6%; $p < 0,05$).

Повышенные показатели АИ, указывающие на ускоренный апоптоз, выявлялись в подгруппах с примерно одинаковой частотой — 14,3 и 9,1% (рис. 1).

Наряду с изучением выраженности апоптоза в зависимости от степени тяжести ожирения рассмотрена возможность взаимосвязи отягощенной наследственности по ожирению и запрограммированной гибели адипоцитов. В подгруппе из 7 детей с ожирением и отягощенной наследственностью по данной патологии допустимые значения апоптоза имели 4 (57,1%) ребенка, а при неотягощенной наследственности — 7 (63,6%) пациентов из 11.

Результаты погранично замедленного и патологически сниженного апоптоза выявлялись с примерно одинаковой частотой независимо от указаний на избыточную массу тела у родственников. Высокие значения числа TUNEL⁺-клеток выявлены только у 1 (14,3%) ребенка с ожирением и отягощенной наследственностью. При оценке АИ установленный процент анализов, свидетельствующих о замедленном, допустимом и ускоренном апоптозе, был примерно одинаковым и не зависел от отягощенной наследственности. В обеих подгруппах отмечено увеличение числа детей, имеющих низкие показатели АИ: соотношение крайних интервальных значений (АИ 0,1—2,5 и 5,1—7,5) составило 4:1 при ожирении с отягощенной наследственностью и 6:1 при ожирении без указания на избыточную массу тела у родственников. Полученные данные свидетельствуют в целом о существенном (в 4—6 раз) преобладании доли детей с замедленным апоптозом адипоцитов и низким удельном весе пациентов с ускоренной за-

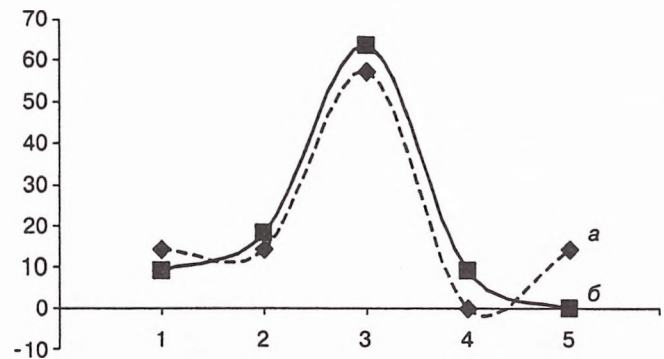


Рис. 2. Апоптоз при ожирении у детей с отягощенной (а) и неотягощенной (б) наследственностью.

программированной гибелью жировых клеток при ожирении (рис. 2).

Кроме степени тяжести ожирения и наследственного фактора, рассмотрена выраженность апоптоза адипоцитов в зависимости от массы тела при рождении. Из числа больных выделены 2 подгруппы: в 1-ю вошли 5 детей с массой тела при рождении 3900 г и более, во 2-ю — 13 пациентов с нормальной массой тела при рождении. Установлено, что в 1-й подгруппе детей допустимые показатели выраженности апоптоза (пределы 25—75-го центиля) имели 3 (60%) ребенка, а во 2-й — 8 (61,5%) пациентов. Показатель TUNEL⁺-клеток, указывающих на патологически замедленный апоптоз, отмечен в 2 (40%) случаях (только среди детей с большой массой тела при рождении). Патологически ускоренный апоптоз адипоцитов отмечен только в 1 (7,7%) случае из числа детей с нормальной массой тела при рождении. АИ в 1-й и 2-й подгруппах составил 20,0 и 38,5% соответственно. Выявлена тенденция к увеличению доли детей с замедленным апоптозом адипоцитов в подгруппе пациентов с большой массой тела при рождении по сравнению с больными с нормальной массой тела при рождении (80,0% против 46,1%) (рис. 3).

Рассмотрены особенности апоптоза адипоцитов у детей с учетом типа ожирения: 1-ю подгруппу составили 9 пациентов с абдоминальным типом ожирения, 2-ю — 9 детей с общим ожирением. Изучение выраженности апоптоза показало, что в 1-й подгруппе допустимое количество TUNEL⁺-клеток (25—75-й центиль) регистрировалось у 5 (55,5%)

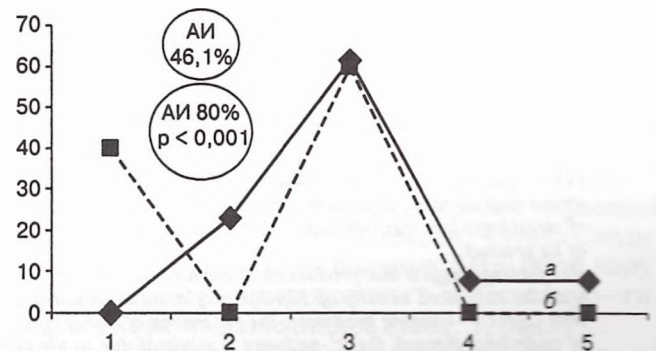


Рис. 3. Апоптоз при ожирении у детей с нормальной (а) и большой (б) массой тела.

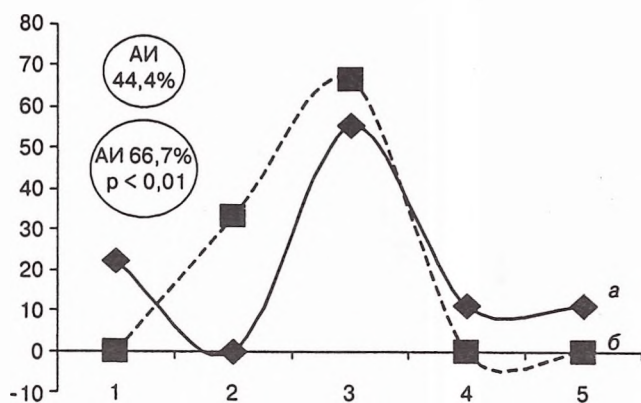


Рис. 4. Апоптоз при абдоминальной (а) и общей (б) формах ожирения.

детей, а во 2-й — у 6 (66,7%) детей. Патологически низкая (ниже 3-го центиля) и высокая (выше 97-го центиля) апоптотическая активность отмечена соответственно в 2 (22,2%) и 1 (11,1%) исследованиях только при абдоминальном типе ожирения. Сравнение данных подгрупп выявляет отсутствие патологических отклонений в числе TUNEL⁺-клеток (и в первую очередь замедленный апоптоз) при общем ожирении. При анализе показателей АИ не отмечено статистически значимых различий частоты выявляемости низких (интервал 0,1—2,5) и средних (интервал 2,6—5,0) значений в указанных подгруппах; однако высокие значения АИ (интервал 5,1—7,5) установлены только у 2 больных с абдоминальным ожирением (рис. 4).

Таким образом, проведенные исследования позволили установить различия в выраженности апоптотических процессов на фоне ожирения, которые характеризовались увеличением результатов с замедленным апоптозом адипоцитов при более выраженных формах ожирения ($p < 0,05$). Это не исключает причастности нарушения реализации запрограммированной клеточной гибели в жировой ткани к избыточному накоплению подкожного жира и прогрессированию ожирения с дальнейшей прибавкой массы тела.

Вместе с тем установлен факт ускоренного апоптоза при абдоминальном ожирении, т. е. адипоциты жировой ткани детей с абдоминальным ожирением демонстрируют ускорение реализации программы апоптоза, что, возможно, является проявлением липотоксичности при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н. А., Мазуров В. И. Ожирение. — СПб., 2003.
2. Князев Ю. А. Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Научно-метод. пособие для педиатров и эндокринологов. — М., 1998.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. — М., 2004.
4. Ян Тамонь. Ожирение. Патология, диагностика, лечение. — Варшава, 1981. — С. 69—84.
5. Laura L., Xianlin Han. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, N 6. — P. 3077—3082.
6. Roger H. Unger. // Medical Sciences. — 1999. — Vol. 96, N 5. — P. 2327—2332.
7. Roger H. Unger. // Physiol. — 2003. — Vol. 65. — P. 333—347.

Поступила 26.10.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.453.008.61-07:616.154:577.175.53

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова, Т. Н. Тодуа, Л. Я. Рожинская, Е. И. Марова

СТЕРОИДОГЕНЕЗ В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ И СЕКРЕЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ АНДРОГЕНОВ ПРИ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМЕ ИЦЕНКО—КУШИНГА

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

Исследовали суточную динамику секреции дегидроэпиандростерона, его сульфата и кортизола, а также их предшественников (17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона и 11-дезоксикортизола) у больных с синдромом и болезнью Иценко—Кушинга. Для каждого гормона были вычислены среднесуточные концентрации в крови. Оценивали активность ферментных систем стероидогенеза по отношению среднесуточных концентраций предшественника и продукта ферментативной реакции.

Полученные результаты показывают, что для больных болезнью Иценко—Кушинга характерно образование повышенных количеств кортикостероидов (как кортизола, так и андрогенов) через Δ^5 -путь с возрастанием активности 11β -гидроксилазы и сульфатазы. У больных с синдромом Кушинга образование повышенных количеств кортизола осуществляется через Δ^4 -путь, тогда как синтез андрогенов по Δ^5 -пути минимален (вследствие снижения активности 17,20-десмолазы).

Ключевые слова: стероидогенез, болезнь Иценко—Кушинга, аденома коры надпочечников.

The daily time course of changes in the secretion of dehydroepiandrosterone, its sulfate, and cortisol, as well as their precursors (17- α -hydroxypregnenolone, 17- α -hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol) was studied in patients with Itsenko—Cushing syndrome and disease. The mean daily blood concentrations were calculated for each hormone. The activity of the enzymatic systems of steroidogenesis was estimated from the ratio of the mean daily concentrations of the precursor of an enzymatic reaction to those of its product.

The findings suggest that production of elevated concentrations of corticosteroids (both cortisol and androgens) through the Δ^5 -pathway with the enhanced activity of 11β -hydroxylase and sulfatase is characteristic of patients with Itsenko—Cushing disease. In patients with Itsenko—Cushing syndrome, the generation of higher cortisol levels is accomplished through the Δ^4 -pathway whereas the synthesis of androgens through the Δ^5 -pathway is minimal due to the decreased activity of 17,20-desmolase.

Key words: steroidogenesis, Itsenko—Cushing disease, adrenal cortical adenoma.

За последние несколько лет значительно возрос интерес к надпочечниковым андрогенам, в частности к дегидроэпиандростерону (ДЭА). Этот стероид не только является прямым предшественником биологически активных андрогенов, но и сам выполняет важные функции в организме человека. ДЭА снижает уровень холестерина в составе липопротеинов крови, улучшает обмен жиров и нормализует содержание жира в мышцах, препятствует развитию остеопороза и стимулирует иммунную систему. ДЭА является также антагонистом кортизола [2].

При гиперпластических и опухолевых процессах в коре надпочечников возрастает количество секретируемых в кровь кортикостероидов, прежде всего основного глюкокортикоида — кортизола. При этом у больных кортизолпродуцирующей аденомой коры надпочечников и АКТГ-зависимой болезнью Иценко—Кушинга (БИК) наблюдаются одни и те же клинические симптомы, обусловленные прежде всего избыточной продукцией кортизола. В то же время крайне мало известно о характере продукции андрогенов пучковой зоной коры надпочечников, хотя в последние годы интерес к изучению их секреции повысился [4, 6, 12].

Основными андрогенами, синтезируемыми в клетках пучковой зоны, являются ДЭА, ДЭА-сульфат (ДЭАС) и андростендион. В небольших количествах синтезируется и тестостерон. У здоровых людей содержание ДЭА и ДЭАС в крови начинает возрастать с началом пубертата, достигает максимальной концентрации к 30—40 годам, а затем снижается [8]. При БИК уровень ДЭАС в крови либо повышается, либо находится в пределах нормы, тогда как при опухолевом процессе в надпочечниках обнаружено снижение концентрации андрогенов в крови [1, 3, 9, 10].

Цель нашей работы — изучить характер стероидогенеза в коре надпочечников у больных БИК и аденомой коры надпочечников, а также оценить суточный ритм секреции надпочечниковых андрогенов и кортизола и их предшественников (17 α -гидроксипрегненолона — 17-PR, 17 α -гидроксипрогестерона — 17-P и 11-дезоксикортизола—SR) у больных с различными формами гиперкортицизма.

Материалы и методы

Обследовано 2 группы больных с гиперкортицизмом: 1-я группа — 18 пациентов (3 мужчин и 15 женщин, средний возраст $35,3 \pm 2,6$ года) с АКТГ-

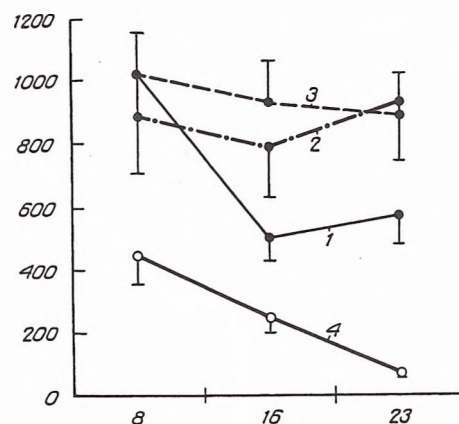


Рис. 1. Суточная динамика содержания кортизола в плазме крови при БИК, глюкостероме и у здоровых лиц.

По оси ординат — уровень кортизола (в нмоль/л), по оси абсцисс — время суток (в ч). 1 — больные БИК с сохраненным суточным ритмом секреции кортизола; 2 — больные БИК без сохранения суточного ритма секреции кортизола; 3 — больные с глюкостеромой; 4 — здоровые лица.

зависимой БИК; 2-я группа — 15 пациентов (2 мужчин и 13 женщин, средний возраст $35,1 \pm 2,7$ года) с доброкачественной аденомой коры надпочечников (синдром Кушинга — СК). Диагноз был подтвержден морфологически, масса опухолевой ткани составляла в среднем $13,7 \pm 1,3$ г.

В контрольную группу были включены 11 практически здоровых добровольцев (4 мужчин и 7 женщин, средний возраст $20,5 \pm 1,5$ года). За 18—24 ч до начала обследования они были госпитализированы в клинику Эндокринологического научного центра РАМН.

Пробы крови для гормонального анализа брали из локтевой вены в 8, 16 и 23 ч. Сыворотку и плазму крови получали стандартным методом и до определения гормонов хранили при -20°C . Концентрации кортизола, ДЭА, ДЭАС, 17-P, 17-PR и SR в плазме определяли радиоиммунологическим методом с использованием высокоспецифичных анти-сывороток [7]. Концентрацию АКТГ определяли с помощью коммерческих наборов фирмы "CIS-bio International" (Франция). Для каждого гормона вычисляли среднесуточную концентрацию (арифметическое среднее их значений в течение суток).

Обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statistica (Statsoft Inc. 1999)" и методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

Из 18 больных БИК у 4 (23,5%) суточный ритм изменения концентраций всех исследованных гормонов был хорошо выражен: максимальный выброс в кровь наблюдался утром, а минимальный — вечером. У остальных больных уровни гормонов практически не менялись в течение суток. Следовательно, у большинства больных БИК были нарушены взаимоотношения звеньев гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников (табл. 1, рис. 1).

У всех больных БИК имели место одни и те же закономерности нарушения секреции гормонов (рис. 2): резко возрастала суточная секреция кор-

Таблица 1

Среднесуточное содержание стероидов в периферической крови при БИК, СК и у здоровых доноров ($M \pm m$)

Показатель	БИК	СК	Здоровые доноры
Кортизол, нмоль/л	731 ± 164	987 ± 127	229 ± 15
17-P, нмоль/л	$3,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 1,5$	$3,5 \pm 0,9$
17-PR, нмоль/л	$39,0 \pm 7,6$	$9,5 \pm 1,2$	$10,8 \pm 1,0$
SR, нмоль/л	$3,1 \pm 0,6$	$5,1 \pm 1,3$	$4,7 \pm 0,4$
ДЭА, нмоль/л	$11,8 \pm 1,8$	$17,2 \pm 4,5$	$40,2 \pm 3,4$
ДЭАС, нмоль/л	8923 ± 520	430 ± 172	2314 ± 350
АКТГ, пг/мл	$105,5 \pm 21,3$	$12,3 \pm 2,4$	$39,0 \pm 4,6$

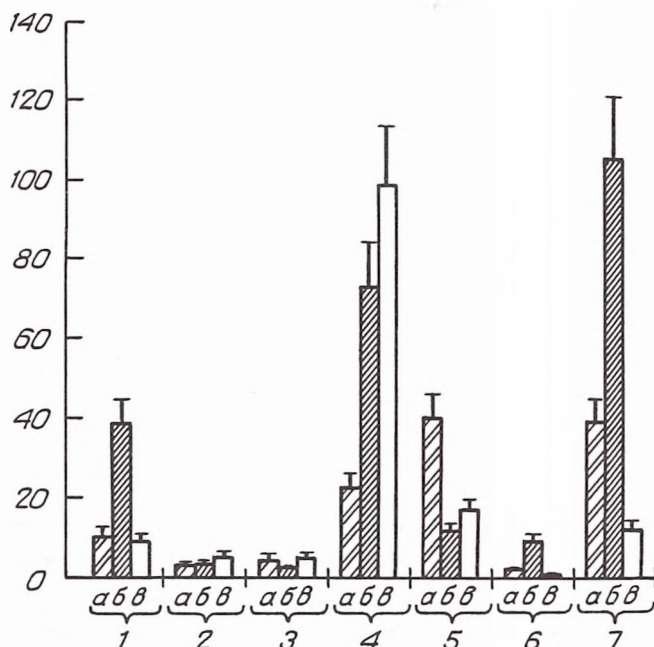


Рис. 2. Среднесуточное содержание кортикостероидов и АКТГ у здоровых лиц (а), больных БИК (б) и с глюкокортикоидом (в).

По оси ординат — уровень кортикостероидов (в нмоль/л, АКТГ в пг/моль), по оси абсцисс — гормоны. 1 — 17-PR, 2 — 17-Р, 3 — SR, 4 — кортизол · 10, 5 — ДЭА, 6 — ДЭАС · 1000, 7 — АКТГ.

тизола, а также среднесуточные концентрации 17-PR, ДЭАС и АКТГ. Содержание SR и ДЭА было значительно снижено в течение всех суток, а уровень 17-Р практически не отличался от нормы.

У больных с СК суточная динамика всех исследованных стероидов практически отсутствовала. Среднесуточная концентрация кортизола, как и следовало ожидать, была значительно выше нормы, а содержание ДЭА и ДЭАС существенно снижалось по сравнению с нормой. Была снижена и концентрация АКТГ (см. табл. 1 и рис. 2).

Если принять среднесуточное содержание гормонов у здоровых людей за 1 (рис. 3), то становится очевидным, что при БИК секреция кортизола, 17-PR и ДЭАС возрастает в 3—4 раза. Секреция непо-

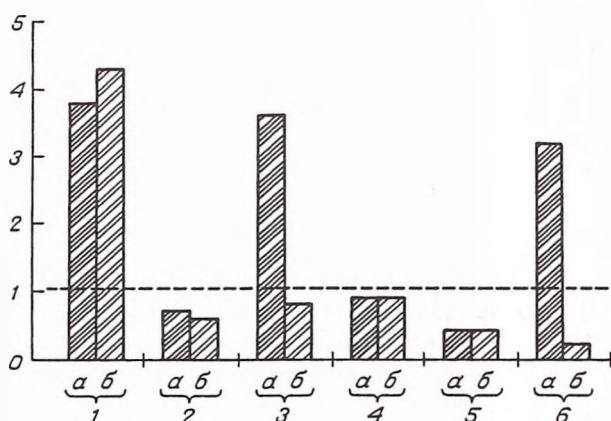


Рис. 3. Среднесуточные концентрации стероидов в периферической крови у больных БИК (а) и с глюкокортикоидом (б) (показатели у здоровых лиц приняты за 1).

1 — кортизол, 2 — SR, 3 — 17-PR, 4 — 17-Р, 5 — ДЭА, 6 — ДЭАС.

средственных предшественника кортизола SR и свободного ДЭА, наоборот, снижается в 2—3 раза.

У больных с СК наблюдается тенденция к некоторому повышению содержания SR (на 10—20%). При этом достоверно снижены содержание АКТГ (в 4—5 раз) и уровни андрогенов надпочечникового происхождения (в 3—5 раз). Необходимо отметить, что повышение секреции кортизола при СК было более выражено, чем при БИК.

Активность ферментных систем стероидогенеза, оцениваемая по соотношению концентраций предшественника и конечного продукта реакции, представлена нами в табл. 2.

У всех больных БИК соотношение 17-Р/17-PR (активность 3 β -ол-стероиддегидрогеназы) снижается в 3—4 раза по сравнению со здоровыми донорами, а соотношение SR/17-Р (активность 21-гидроксилазы) не изменяется. Соотношение кортизол/SR (активность 11 β -гидроксилазы) возрастает в 4—5 раз, а соотношение ДЭАС/ДЭА (активность сульфатазы) — даже в 7—12 раз, по-видимому, за счет более быстрого превращения SR и ДЭА соответственно в кортизол и ДЭАС.

При СК наблюдали повышение соотношения кортизол/SR в 4—5 раз (активность 11 β -гидроксилазы) и снижение в 2 раза соотношения ДЭА/17-PR (активность 17,20-десмолазы). Активность сульфатазы (соотношение ДЭАС/ДЭА) не изменялась, что и приводит к повышению секреции кортизола и снижению уровня андрогенов надпочечникового происхождения. Обнаружено небольшое (на 10%) повышение соотношения 17-Р/17-PR за счет некоторого снижения среднесуточного содержания 17-PR.

Обсуждение

Сравнение гиперпластических и опухолевых процессов в коре надпочечников показало, что, несмотря на некоторые общие биохимические признаки (повышение концентрации кортизола), при СК характер синтеза надпочечниковых андрогенов, как предшественников гормонов, так и конечных продуктов стероидогенеза, значительно различается.

При оценке основного направления биосинтеза главного кортикостероида — кортизола важнее всего определить соотношение среднесуточных концентраций 17-Р и 17-PR, характеризующее активность 3 β -ол-стероиддегидрогеназы. Гиперплазия коры надпочечников при БИК со-

Таблица 2

Изменение соотношения среднесуточного содержания стероидов (в % к норме) в крови при БИК и СК

Соотношение уровней гормонов	БИК	СК
Кортизол/SR	344*	406*
17-Р/17-PR	-360*	111
SR/17-Р	-190	-144
ДЭА/17-PR	-770*	-194*
ДЭАС/ДЭА	948*	103

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с нормой.

проводится выраженным сдвигом биосинтеза кортизола в сторону преимущественного образования 17-PR по сравнению с 17-Р. Направление пути стероидогенеза в коре надпочечников определяется и активностью 17 α -гидроксилазы/17,20-десмолазы, которая катализирует превращение прегненолона в 17-PR или 17-гидроксилированных стероидов в ДЭА. У больных БИК соотношение ДЭА/17-PR, свидетельствующее об активности этого фермента, также снижалось. Это происходило за счет одновременного уменьшения секреции ДЭА и увеличения секреции 17-PR. Следовательно, у больных БИК имеет место явный сдвиг соотношения направлений стероидогенеза в сторону Δ^5 -пути.

Одновременно обнаружено значительное увеличение соотношения кортизол/SR и ДЭАС/ДЭА. При БИК среднесуточные концентрации продуктов вышеперечисленных реакций резко повышены, а содержание предшественников значительно снижено. Установленный факт однозначно доказывает увеличение активности ферментов, таких как 11 β -гидроксилаза и сульфатаза, при данной патологии, что согласуется с данными литературы [11]. Активность 21-гидроксилазы при БИК практически не изменяется, поскольку соотношение SR/17-Р достоверно не отличалось от нормы, хотя и имеется некоторая тенденция к снижению данного показателя.

При СК обнаружено значительное повышение среднесуточной концентрации кортизола и резкое снижение этого показателя для надпочечниковых андрогенов (ДЭА и ДЭАС). Наблюдалось повышение соотношения кортизол/SR и 17-Р/17-PR, а также снижение соотношения ДЭА/17-PR, что указывает на небольшую активацию 3 β -ол-стероиддегидрогеназы, заметную активацию 11 β -гидроксилазы и снижение активности 17,20-десмолазы. Это и приводит к повышению секреции кортизола и снижению продукции надпочечниковых андрогенов. Мы не обнаружили достоверных изменений в активности 21-гидроксилазы или 17 α -гидроксилазы, которая может усиливаться в опухолевой ткани надпочечников [5, 13].

Таким образом, некоторое снижение активности 17,20-десмолазы при СК позволяет утверждать, что синтез кортизола происходит в основном по Δ^4 -пути, тогда как образование стероидов, в том числе и надпочечниковых андрогенов, по Δ^5 -пути минимально.

Выводы

1. Для гиперплазии коры надпочечников, обусловленной повышенной секрецией АКТГ (АКТГ-зависимая БИК) характерно повышение активности ферментных систем коры надпочечников на конечных этапах биосинтеза кортикостероидов (11 β -гидроксилазы и сульфатазы) и уменьшение активности 3 β -ол-стероиддегидрогеназы и 17,20-десмолазы. Преимущественное образование кортикостероидов осуществляется через Δ^5 -пути, что проявляется повышением концентрации в периферической крови Δ^5 -стероидов (17-PR и ДЭАС) при одновременном снижении концентрации SR и свободного ДЭА.

2. Для больных с СК при неконтролируемом АКТГ биосинтезе стероидов характерно усиление шунта стероидогенеза с преобладанием Δ^4 -пути, тогда как синтез стероидов по Δ^5 -пути минимален. В результате этого образование кортизола осуществляется преимущественно через 17-Р. Для данной патологии характерно значительное повышение активности 11 β -гидроксилазы и заметное снижение активности 17,20-десмолазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
2. Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Нижник А. Н. // Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. — М., 2004.
3. Barbeta L., Dall'Asta C., Re T. et al. // Horm. Metab. Res. — 2001. — Vol. 33, N 10. — P. 596–601.
4. Cunningham S. K., McKenna T. J. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41, N 6. — P. 795–800.
5. D'Agata R., Malozowski S., Barkan A. et al. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 386–388.
6. Feek C. M., Maraute D. J., Edwards C. R. W. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 12, N 3. — P. 597–618.
7. Goncharov N., Kolensikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Smombathely, Hungary, 1993. — P. 407–425.
8. Goncharov N. P., Katzya G. V. // The Aging Male. — 1998. — Vol. 1. — P. 200–205.
9. Klose M., Jorgensen K., Kristensen L. O. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 61, N 3. — P. 394–399.
10. Lamberton R. P., Jackson I. M. D. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 12, N 3. — P. 509–534.
11. Sasano H., Sato F., Shizawa S. et al. // Mol. Pathol. — 1995. — Vol. 8, N 9. — P. 891–896.
12. Toth M., Racz K., Varga J. et al. // 10-th International Congress of Endocrinology. — San-Francisco, 1996. — P. 3–618.
13. Ueshiba H., Shimizu Y., Hiroi N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 46, N 3. — P. 375–380.

Поступила 04.04.06

© Н. П. ГОНЧАРОВ, Г. С. КОЛЕСНИКОВА, 2007

УДК 616.453-008.1-053.1-008.9-074

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И НАРУШЕНИЙ СТЕРОИДОГЕНЕЗА

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

Рассматриваются проблемы биохимической диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленной прежде всего дефицитом 21-гидроксилазы надпочечников. Приводятся данные о синтезе кортикостероидов в коре надпочечников и обсуждается возможность применения различных биохимических маркеров в неонатальном скрининге и более поздней диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников, в том числе 21-дезоксикортизола в крови и pregnantriolone в моче.

Ключевые слова: дисфункция коры надпочечников, нарушение стероидогенеза.

The paper deals with the problems in the biochemical diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused mainly by adrenal 21-hydroxylase deficiency. It presents data on the adrenal cortical synthesis of corticosteroids and discusses whether different biochemical markers, including the levels of blood deoxycortisol and those of urinary pregnantriol and pregnantriolone, may be used in neonatal screening and later diagnosis of congenital adrenal hyperplasia.

Key words: adrenal hyperplasia, impaired steroidogenesis.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, при которых из-за мутаций в генах, кодирующих ферменты стероидогенеза в коре надпочечников, наблюдается сдвиг в продукции основных стероидных гормонов от кортикостероидов к андрогенам. Результатом этих дефектов является отсутствие или снижение в разной степени синтеза кортизола из его предшественника — холестерина (рис. 1). Из-за недостатка циркулирующего кортизола передняя доля гипофиза (по принципу обратной связи) секретирует повышенные количества АКТГ, под влиянием которого развивается гиперплазия коры надпочечников [2, 15, 19].

Как видно на рис. 1, 7 ферментов обеспечивают синтез глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в коре надпочечников. Гены для всех этих ферментов были клонированы и охарактеризованы. Ферменты CYP11A1, CYP17, CYP21B, CYP11B1, CYP11B2 связаны с цитохромом P-450. CYP17 (17-гидроксилаза) присутствует и в коре надпочечников, и в гонадах, тогда как CYP21B (21-гидроксилаза), CYP11B1 (11 β -гидроксилаза) и CYP11B2 (18-гидроксилаза) присутствуют только в коре надпочечников, причем CYP17 (17-гидроксилаза) отсутствует в клубочковой зоне, где осуществляется синтез минералокортикоидов, CYP21B

(21-гидроксилаза) экспрессируется в пучковой и сетчатой зонах, где происходит синтез глюкокортикоидов и андрогенов, CYP11B1 (11 β -гидроксилаза) присутствует в клубочковой и пучковой зонах, а CYP11B2 (18-гидроксилаза) локализована только в клубочковой зоне, где осуществляется синтез минералокортикоидов. 3 β -ол-стероиддегидрогеназа участвует в синтезе всех классов кортикостероидов и экспрессируется, кроме коры надпочечников, в гонадах, плаценте и периферических тканях (кожа, жировая ткань).

Более чем в 90% случаев генетические нарушения затрагивают ген, кодирующий 21-гидроксилазу [1, 8]. Эта ферментная система необходима для синтеза как кортизола, так и альдостерона. Зачастую термин ВДКН употребляется как синоним дефекта именно этого фермента. Прямым следствием такого дефекта является усиление синтеза стероидов, которые непосредственно предшествуют ферментативному блоку (17-гидроксилированных производных прогестерона и прегненолона), и андрогенов, путь биосинтеза которых не заблокирован.

Данный синдром имеет достаточно широкий диапазон клинических проявлений и подразделяется на 3 основные формы: наиболее тяжелая сольтеряющая (дефицит кортизола и альдостерона), простая вирильная (классическая, дефицит кортизола) и неклассическая (поздно проявляющаяся).

Тяжесть заболевания зависит от места повреждения гена, которое определяет степень потери активности 21-гидроксилазы. Недостаточность фермента приводит к дефициту двух основных конечных продуктов стероидогенеза (кортизола и альдостерона) и избытку предшественников, накапливающихся перед дефектной ферментной реакцией, т. е. на стадии пре-

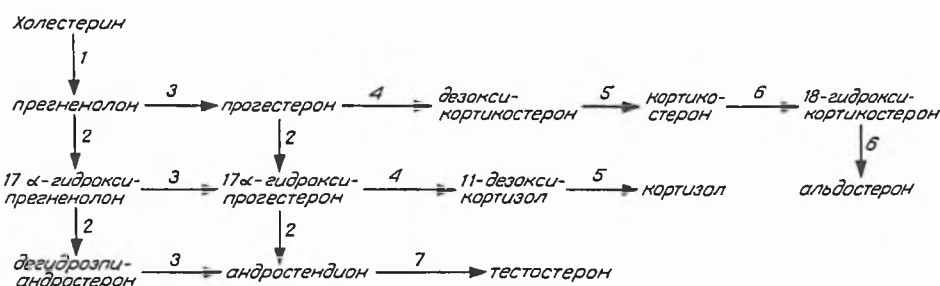


Рис. 1. Схема биосинтеза стероидов в коре надпочечников.

1 — CYP11A1 (20,22-десмолаза), 2 — CYP17 (17-гидроксилаза/17,20-десмолаза), 3 — HSD2 (3 β -ол-стероиддегидрогеназа), 4 — CYP21B (21-гидроксилаза), 5 — CYP11B1 (11 β -гидроксилаза), 6 — CYP11B2 (18-гидроксилаза), 7 — 17 β -HSD (17 β -ол-стероиддегидрогеназа).

Таблица 1

Содержание 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона (в нмоль/л) у больных с ВДКН и здоровых доноров в течение суток ($M \pm m$)

Группа обследованных	17-гидроксипрогестерон			17-гидроксипрегненолон		
	8-00	16-00	24-00	8-00	16-00	24-00
Больные с ВДКН	180,6 $\pm$ 9,3	105,9 $\pm$ 34,2	79,5 $\pm$ 33,6	97,2 $\pm$ 24,0	36,0 $\pm$ 8,7	32,1 $\pm$ 10,2
Здоровые доноры	4,8 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 1,7	17,1 $\pm$ 1,9	8,4 $\pm$ 1,1	7,5 $\pm$ 1,7

вращения 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в 11-дезоксикортикостерон. 17-Гидроксипрогестерон может превращаться в тестостерон и другие кортикостероиды через альтернативные пути биосинтеза в коре надпочечников и в других тканях. Именно поэтому у таких больных может наблюдаться неполное отсутствие в крови тех или иных стероидов. Например, у больных с глубоким дефицитом 21-гидроксилазы был обнаружен близкий к нормальному уровень 21-гидроксилированных стероидов, что являлось результатом 21-гидроксилирования предшественников вне надпочечника [14].

Ген, кодирующий 21-гидроксилазу (CYP21), локализован на коротком плече хромосомы 6 и дублируется его псевдогеном (CYP21P), нефункциональным. Эти гены частично перекрываются, образуя так называемую полигенную область [12]. Псевдоген P450c21A отличается от функционального гена тремя точечными мутациями, каждая из которых препятствует образованию мРНК активной 21-гидроксилазы [21]. Синтезированная при транскрипции псевдогена мРНК принимает участие в регуляции экспрессии функционального P450c21B-гена [3]. Генетические повреждения, вызывающие дефицит 21-гидроксилазы, включают крупные делеции, крупные или небольшие конверсии и (наиболее часто) точечные мутации [17].

В настоящее время не вызывает сомнения существование множества генетических нарушений, приводящих к развитию ВДКН. Как и при других рецессивных аутосомных патологиях, степень тяжести заболевания и клинические симптомы определяются двумя функционирующими аллелями гена, полученными от отца и матери. Большинство больных с ВДКН гетерозиготны и имеют разные нарушения в каждом аллеле [1, 2].

Наиболее распространенный гормональный маркер дефицита 21-гидроксилазы — повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона в сыворотке или амниотической жидкости (при пренатальной диагностике) [16]. Степень повышения этого стероида определяется формой ВДКН: при классической форме его уровень возрастает в десятки раз, при неклассической — может быть в пределах физиологических колебаний, и только проба с АКТГ сопровождается значительно повышенным выбросом этого соединения.

В качестве гормонального маркера ВДКН может быть использован и 17-гидроксипрегненолон. Данный маркер используется нами при диагностике ВДКН в течение почти 3 лет с удовлетворительным результатом. Концентрация 17-гидроксипрегненолона у больных с ВДКН превышает норму в 2—3 раза (табл. 1). При определении обычными методами у больных неклассической формой ВДКН может не наблюдаться дефицита кортизола [15], однако базальные и стимулированные АКТГ уровни 17-оксипрегненолона и 17-оксипрогестерона всегда выше, чем в контроле.

У больных с дефицитом 21-гидроксилазы наблюдается более низкий уровень свободного кортизола в моче — $72,6 \pm 9,4$ нмоль/л, чем у здоровых лиц — $117 \pm 17,6$ нмоль/л [5, 6].

Из-за дефицита 21-гидроксилазы у больных с ВДКН синтезируются значительные количества 21-дезоксикортизола (рис. 2) — стероида, концентрация которого у здоровых людей чрезвычайно мала (у мужчин — $0,33\text{--}0,87$ нмоль/л, у женщин — $0,15\text{--}1,05$ нмоль/л [9, 18]). Совместное использование жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии [11, 20] позволило обнаружить не только высокую концентрацию 17-оксипрогестерона ($79,9\text{--}997$ нмоль/л) и низкую концентрацию кортизола ($2,5$ нмоль/л), но и присутствие значительных количеств 21-дезоксикортизола ($83,7\text{--}324,0$ нмоль/л).

В настоящее время в связи с внедрением в лабораторную практику автоматизированных систем

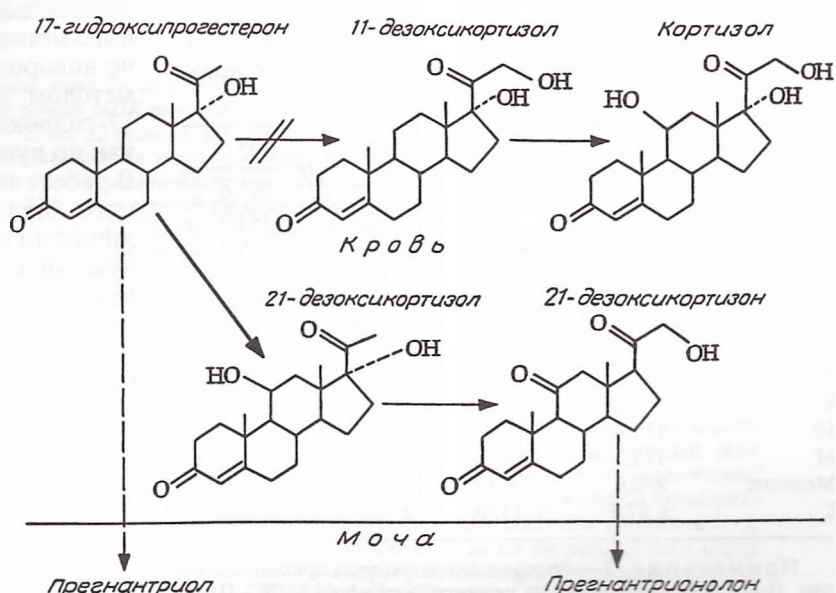


Рис. 2. Альтернативный путь стероидогенеза у больных с ВДКН.

с прямым безэкстракционным определением кортизола в сыворотке регистрируются завышенные показатели кортизола у больных с ВДКН. Следует вспомнить работу J. Brotherton и B. Rothbart [4], определявших кортизол у женщин с гирсутизмом и ВДКН пятью различными методами: РИА-³H после экстракции этанолом, прямой РИА-¹²⁵I, Дельфия, Амерлайт, "Synelisa". Многие пациенты с ВДКН имели повышенный уровень кортизола (690 нмоль/л), хотя логически уровень кортизола должен быть низким. Нереально высокие показатели концентрации кортизола обусловлены высокой перекрестной реакцией антисыворотки к нему, прежде всего с 21-дезоксикортизолом. Действительно, в молекулах кортизола и 21-дезоксикортизола имеются идентичные иммуноактивные функциональные группы: 11 β - и 21-гидроксилы. Завышение уровней кортизола при этом оказывается прямо пропорциональным содержанию 21-дезоксикортизола в пробе и обратно пропорциональным степени дефицита 21-гидроксилазы [7].

Для проверки этого положения нами были проведены следующие исследования: 1) РИА-методом в произвольно выбранных 10 пробах сыворотки от больных с ВДКН определяли содержание кортизола;

2) из тех же проб сыворотки после экстракции стероидов выделяли фракцию кортизола с помощью хроматографии на колонке "Sephadex LH-20" и определяли его содержание тем же методом;

3) к исследуемым сывороткам добавляли кристаллический стандарт 21-дезоксикортизола (150 нг/мл) и снова определяли содержание кортизола с помощью того же метода.

Результаты исследования приведены в табл. 2.

Видно, что концентрации кортизола в сыворотке больных с ВДКН значительно превышают соответствующие показатели, полученные для фракции кортизола после хроматографии. Уровень собственно кортизола составляет $4,9 \pm 1,0\%$ от общей концентрации стероида. Процент открытия добавленного стандарта 21-дезоксикортизола составлял

Таблица 2

Результаты определения кортизола в сыворотке крови больных с ВДКН

Больные	I	II	III	IV
1	147,6	3,8	285,8	297,6
2	192,0	16,6	440,0	342,0
3	126,9	28,2	261,8	276,9
4	106,2	9,8	298,9	256,2
5	283,6	7,6	512,3	433,6
6	209,1	19,4	417,5	359,1
7	242,9	24,0	445,1	392,9
8	234,9	40,3	372,4	384,9
9	314,2	40,1	439,3	464,2
10	173,8	32,6	435,3	323,8
M	173,5	22,2	390,8	314,6
Медиана	200,6	21,7	426,4	350,55
Σ	$\pm 67,3$	$\pm 13,08$	$\pm 87,75$	$\pm 67,25$

Примечание. I — определение кортизола прямым методом, II — после разделения на колонке "Sephadex LH-20", III — после добавления 21-дезоксикортизола, IV — ожидаемая концентрация кортизола.

$114,4 \pm 10,6$. Следовательно 21-дезоксикортизол действительно обладает высоким иммунологическим сродством к антителам к кортизолу и поэтому определяется в иммунной реакции. У больных с ВДКН уровень 21-дезоксикортизола в сыворотке может значительно превышать содержание кортизола, что определяется степенью блока 21-гидроксилазы.

Из сказанного выше следует, что определение содержания кортизола обычными прямыми методами иммуноанализа (включая автоматизированные системы) у больных с ВДКН не имеет практической диагностической ценности и его не следует включать в диагностический алгоритм ВДКН.

Уровень кортизола (как химической молекулы) у больных с ВДКН можно определить, только выделив его хроматографически перед количественным определением методами иммуноанализа. Оптимальный вариант — использование метода газовой хроматографии и масс-спектрографии; сочетание этих методов позволяет количественно и качественно оценить весь спектр стероидов, включая и маркеры ВДКН. Высокая стоимость этой технологии и сложность эксплуатации ограничивают ее использование в рутинной лабораторной практике. Она должна быть использована в специализированных референсных лабораториях, организация которых необходима при проведении неонатального скрининга.

Генетические методы выявления ферментативных дефектов при ВДКН внесли важный вклад в решение задачи раннего выявления заболевания. Однако эти методы выполнимы только в специализированных лабораториях при наличии высококвалифицированных специалистов и специального оборудования. Поэтому продолжается поиск дополнительных биохимических маркеров ВДКН. Одни из них предложены японскими авторами [10]: метаболиты 17-гидроксипрогестерона и 21-дезоксикортизона в моче (см. рис. 2) — прегнантриол и прегнантрионолон. Методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией были убедительно показаны преимущества неинвазивного метода определения прегнантрионолона в моче новорожденных по сравнению с существующим методом неонатального скрининга (определение 17-гидроксипрогестерона в капиллярной крови) как по чувствительности, так и по специфичности. В работе также приводятся результаты сравнительного определения 17-гидроксипрогестерона различными методами иммуноанализа. Все они по чувствительности и специфичности уступают методу определения прегнантрионолона в моче. Следует отметить, что использование приведенной технологии как референсной необходимо предусмотреть при организации специализированных лабораторий по Национальной программе скрининга новорожденных на ВДКН.

Заключение

В рутинной диагностике дефицита 21-гидроксилазы необходимо использовать определение 17-гидроксипрогестерона проверенными иммунологическими методами, а также (желательно)

21-дезоксикортизола и его метаболита методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Определение кортизола прямыми методами иммуноанализа без использования хроматографии лишено смысла, так как в этом случае вместе с кортизолом определяется близкий ему по структуре 21-дезоксикортизол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
2. Bachega T. A., Billerbeck A. E., Marcondes J. A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2000. — Vol. 52, N 5. — P. 601–607.
3. Bristow J., Gitelman S. E., Tee M. K. et al. // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 12919–12923.
4. Brotherton J., Rothbart B. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 28, N 6. — P. 641–649.
5. Charmandari E., Pincus S. M., Matthews D. R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 2238–2244.
6. Charmandari E., Merke D. P., Negro P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 5. — P. 2228–2236.
7. Franks R. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39, N 6. — P. 1099–1103.
8. Geley S., Peter M., Johrer K. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 101. — Suppl. 1. — P. 15–31.
9. Gueux B., Fiet J., Pham-Huu-Tsung M. T. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1985. — Vol. 108, N 4. — P. 537–544.
10. Homma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 12. — P. 6087–6091.
11. Kao P. C., Machacek D. A., Magera M. J. et al. // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2001. — Vol. 31, N 2. — P. 199–204.
12. l'Allemand D., Tardy V., Gruters A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4562–4567.
13. Maitra A., Shirwalkar H. // Indian J. Exp. Biol. — 2003. — Vol. 41, N 7. — P. 701–709.
14. Mellon S. H., Miller W. L. // J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 84. — P. 1497–1501.
15. Merke D. P. et al. // Fertil. and Steril. — 2000. — Vol. 74, N 2. — P. 329–334.
16. Minutti C. Z., Lacey J. M., Magera M. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 8. — P. 3687–3693.
17. Morel Y., Miller W. L. // Adv. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 20. — P. 1–4.
18. Nahoul K., Adeline J., Bercovici J. P. et al. // J. Steroid Biochem. — 1989. — Vol. 33, N 6. — P. 1167–1172.
19. New M. I. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1038. — P. 14–43.
20. Saisho S., Shimozawa K., Jata J. et al. // Horm. Res. — 1990. — Vol. 33, N 1. — P. 27–34.
21. White P. C., New M. J., Dupont B. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1986. — Vol. 83. — P. 5–10.

Поступила 04.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.45-006.488-07:616.634:577.175.52]-074

Н. С. Кузнецов, Д. Г. Бельцевич, Н. П. Гончаров, Л. Е. Кац, Г. В. Кацья, Г. С. Колесникова, А. В. Ильин, Г. А. Мельниченко

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ МЕТИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАТЕХОЛАМИНОВ — ПАТОГНОМОНИЧНЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРИЗНАК ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

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

У 46 оперированных больных определен уровень метилированных производных катехоламинов (МПК) — метанефрина и норметанефрина. Больные разделены на 2 группы. 1-я группа — 24 пациента, у которых при гистологическом исследовании выявлена хромоаффинная опухоль. Возраст больных варьировал от 9 до 75 лет (в среднем 37,8 года). 2-я группа — 22 пациента, у которых удалены опухоли надпочечников коркового происхождения либо забрюшинные опухоли вненадпочечникового генеза. Возраст больных варьировал от 11 до 67 лет (в среднем 44,3 года). При гистологическом исследовании в этой группе больных были выявлены: альдостеромы — 7 наблюдений, гормонально-неактивные аденомы коры надпочечников — 6, аденокарцинома коры надпочечников — 5, кортикостерома — 1 наблюдение, лимфосаркома надпочечника — 1, аденолипома — 1, рак почки — 1.

У всех больных 1-й группы отмечено увеличение хотя бы одного из показателей МПК не менее 110% по отношению к верхней границе нормы. В среднем превышение уровня МПК по отношению к верхней границе нормы составило для метанефрина 456%, для норметанефрина 574%. У 21 из 22 больных 2-й группы с опухолями надпочечников и забрюшинного пространства нехромоаффинного происхождения повышения уровня суточной экскреции МПК выявлено не было. У 1 больного 2-й группы с гистологически верифицированной смешанно-клеточной аденомой коры надпочечника было отмечено повышение суточной экскреции метанефрина на 17% выше верхней границы референсных значений. Таким образом, чувствительность метода составила 100%, специфичность 95,5%. Нижняя граница достоверного диагностического интервала значений суточной экскреции МПК для феохромоцитомы составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина.

Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может быть использован однократно у больных с артериальной гипертензией в качестве скрининга симптоматического характера заболевания.

Ключевые слова: определение уровня метилированных производных катехоламинов, диагностика, феохромоцитома.

The levels of the methylated catecholamine derivatives (MCD) metanephrine and normetanephrine were measured in 46 patients operated on. The patients were divided into 2 groups: 1) 24 patients in whom chromaffinoma was histologically detected; their age varied from 9 to 75 years (mean 37.8 years); 2) 22 patients who had undergone adrenal cortical tumors or retroperitoneal tumors of extraadrenal genesis; their age ranged from 11 to 67 years (mean 44.3 years). In this group of patients, a histological study revealed aldosteromas in 7 cases, hormonally inactive adrenal cortical adenomas in 6, adrenocortical carcinoma in 5, corticosteroma in 1, adrenal lymphosarcoma in 1, adenolipoma in 1, and renal cancer in 1. In all the patients from Group 1, there was an increase of one MCD index for instance of less than 110% of the upper normal range. The average excess of MCD levels over the upper normal range is 456% for metanephrine and 574% for normetanephrine. No increase in the level of daily MCD excretion was found in 21 out of the 22 Group 2 patients with nonchromaffin adrenal and retroperitoneal tumors. In this group, 1 patient with histologically verified mixed-cell adenocarcinoma of the adrenal cortex was observed to have a

daily metanephrine excretion increase by 17% above the upper reference range. Thus, the sensitivity of the method was 100%; its specificity was 95.5%. The lower confidence diagnostic interval for the values of daily MCD excretion was 714 µg/day for metanephrine and 1500 µg/day for normetanephrine.

The procedure for determining free MCD in plasma has a high sensitivity and specificity and may be once used as a screening for the symptomatic nature of disease in patients with arterial hypertension.

Key words: *estimation of the level of methylated catecholamine derivatives, diagnosis, pheochromocytoma.*

Феохромоцитома выявляется в 20—150 наблюдениях на 100 000 аутопсий [5, 8]. Особенно неутешительны данные о том, что в 30—60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается постмортиально [9].

На современном этапе результаты топической и лабораторной диагностики феохромоцитом представляются достаточно информативными, в большинстве исследований приводятся результаты, близкие к абсолютным. Однако применяются эти методы в поздние сроки заболевания, а не на этапе первичной диагностики. Если углубленное гормональное и топическое обследование всех больных с высокими цифрами артериального давления (АД) проводить как скрининг опухолей надпочечников, то финансовые затраты по этой статье будут сравнимы с медицинским бюджетом отдельных стран. Актуальной задачей является выбор чувствительного и высокоспецифичного (последнее наиболее важно) лабораторного показателя, который смог бы решить как эпидемиологическую задачу исключения симптоматического характера гипертензии, так и проблему дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.

Среди методов лабораторной диагностики хромаффинных опухолей до последнего времени наиболее часто использовался метод определения экскреции адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в суточной моче, а также в моче, собранной в течение 3 ч после гипертензивного приступа.

Чувствительность метода, определяющего экскрецию катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после гипертензивного криза, колеблется в широких пределах — от 65 до 89% [3, 6]. Исследование выполняется у пациентов с пароксизмальным типом артериальной гипертензии. Невысокая чувствительность метода определяется тем, что причины гипертензивного криза у больных с феохромоцитомой могут быть различными. Кроме опухолевой экскреции катехоламинов в сосудистое русло, причиной подъема АД может быть высвобождение избытка норадреналина из пресинаптического депо [3]. В последнем случае повышения катехоламинов в моче выявлено не будет. Метод неспецифичен в отношении больных с симпатoadреналовыми кризами неопухолевого генеза. На результаты определения могут повлиять большое исходное количество мочи в мочевом пузыре на момент приступа, прием гипотензивных препаратов, пищи с высоким содержанием ванилина, а также наличие почечной недостаточности, предшествующие физическая и эмоциональная нагрузки. Осложняет интерпретацию результатов отсутствие общепринятых референсных значений для 3-часовой экскреции катехоламинов. Результаты вынужденно сравниваются с нормами суточной

экскреции катехоламинов, которая является усредненной, включающей как фазу сна и отдыха, так и фазу бодрствования.

Чувствительность метода определения суточной экскреции адреналина, норадреналина и ВМК у больных с феохромоцитомой уступает чувствительности определения этих показателей при 3-часовой экскреции и составляет 50—82% [3, 6]. Метод может быть использован при различных вариантах течения гипертензии у больных с феохромоцитомой, в то время как 3-часовая экскреция исследуется лишь после приступообразного подъема АД. Определение суточной экскреции катехоламинов имеет большую специфичность из-за нивелирования пароксизмальных колебаний экскреции катехоламинов у здоровых (в отношении феохромоцитомы) лиц.

Для исследования свободных катехоламинов плазмы (адреналина, норадреналина) забор крови необходимо проводить в момент интенсивного опухолевого выброса. Это связано с быстрым разрушением и выведением свободных катехоламинов из плазмы (менее 1 мин), поэтому надежность определения этих показателей крайне мала. На современном этапе метод практически не применяется.

Общим недостатком лабораторных методов определения адреналина и норадреналина в плазме, 3-часовой и суточной экскреции катехоламинов является то, что повышение этих показателей часто встречается при заболеваниях, в патогенезе которых отмечается гиперфункция симпатико-адреналовой системы. В спектр этих нозологий можно включить гипертоническую болезнь, нейроциркуляторную дистонию с симпатoadреналовыми кризами, синдром тиреотоксикоза, а также различные психические расстройства, сопровождающиеся паническими состояниями. Исходя из изложенного выше, можно заключить, что на основании изолированной информации об экскреции адреналина и норадреналина диагноз хромаффинной опухоли ни подтвердить, ни опровергнуть нельзя.

Определение уровня метилированных производных катехоламинов (МПК) в биологических средах использовалось для диагностики феохромоцитомы достаточно давно. Однако лишь в конце XX столетия была обоснована патогенетическая связь повышенного уровня МПК и наличия хромаффинной опухоли [4, 7].

В норме (при отсутствии феохромоцитомы) МПК образуются в результате инактивации (метилирования) норадреналина в синаптическом пространстве ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой. Было доказано, что этот фермент вырабатывается клетками любой хромаффинной опухоли. Возможно, что этот процесс является адапторным механизмом внутриопухолевой инактивации катехоламинов. С практической точки

зрения бывает трудно объяснить, как опухоль больших размеров (5 см и более) может протекать бессимптомно. В нашей практике есть наблюдения, когда манифестация клинических проявлений феохромоцитомы размером 10 см отмечена за 2—3 мес до постановки диагноза. На ранних этапах изучения хромаффинных опухолей среди причин позднего проявления клинической картины гиперкатехоламинемии отмечали внутриопухолевые кровоизлияния [2], что нелогично, так как кровоизлияние не может объяснить длительное скрытое клиническое течение феохромоцитомы. Предположение, что при злокачественном характере роста снижается дифференцировка хромаффинных клеток и, как следствие, утрачивается возможность синтезировать катехоламины, также маловероятно, потому что, как правило, в процессе роста опухоли клинические проявления гиперкатехоламинемии возникают в поздние сроки и нарастают по интенсивности.

Цель исследования — определить чувствительность и специфичность определения суточной экскреции МПК в диагностике феохромоцитомы.

Материалы и методы

Экскреция метанефрина, норметанефрина в суточной моче определялась в лаборатории гормонального анализа Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы IBL (Германия) для метанефрина и норметанефрина.

С декабря 2003 по декабрь 2005 г. в ЭНЦ РАМН проведено 280 исследований экскреции МПК в суточной моче. У 145 пациентов показанием к определению МПК являлось выявление гормональной активности при наличии опухоли надпочечников, у 135 больных — исключение симптоматического характера артериальной гипертензии.

За указанный выше период из 145 больных с опухолями надпочечников и забрюшинного пространства прооперированы 46 пациентов. Средний возраст оперированных больных варьировал от 9 до 75 лет (в среднем 41,3 года). Женщин было 27 (58,7%), мужчин — 19 (41,3%). Оперированные больные разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 24 пациента, у которых при гистологическом исследовании выявлена хромаффинная опухоль. Средний возраст больных варьировал от 9 до 75 лет (в среднем 37,8 года). Среди них было 13 (54,2%) женщин, 11 (45,7%) мужчин. У всех больных 1-й группы отмечена надпочечниковая локализация феохромоцитомы, в том числе у 3 детей отмечено синхронное вненадпочечниковое поражение. У 2 мальчиков 9 и 11 лет дополнительно выявлялись параганглиомы, у девочки 16 лет — опухоль мочевого пузыря.

Во 2-ю группу включены 22 пациента, у которых удалены опухоли надпочечников коркового происхождения (21 больной) либо забрюшинные опухоли вненадпочечникового генеза (1 больной). Средний возраст больных варьировал от 11 до 67 лет (в среднем 44,3 года), женщин было 14 (63,6%), мужчин — 8 (36,4%). При гистологическом исследова-

нии в этой группе были выявлены: у 7 больных — аденомы коры надпочечников с клинко-лабораторным синдромом первичного гиперальдостеронизма, у 6 — аденомы коры надпочечников без клинко-лабораторных признаков гормональной активности, у 5 — аденокортикальный рак, у 1 больного — аденома коры надпочечников с клинко-лабораторным синдромом гиперкортицизма, у 1 — лимфосаркома надпочечника, у 1 — аденолипома, у 1 больного — рак почки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ "Statistica for Windows" (Statsoft. Inc. 1999).

Результаты и их обсуждение

У всех больных 1-й группы (с хромаффинными опухолями) отмечено увеличение хотя бы одного из показателей МПК не менее 110% по отношению к референсному значению верхней границы нормы. В среднем превышение уровня МПК по отношению к верхней границе нормы составило для метанефрина 456%, для норметанефрина 574%. Повышение уровня норметанефрина при нормальных значениях метанефрина выявлено у 11 пациентов 1-й группы. Повышение уровня метанефрина при нормальных значениях норметанефрина выявлено у 7 пациентов. Повышение обоих показателей отмечено у 6 пациентов.

У 6 больных 1-й группы не отмечено повышения АД, они были обследованы с предварительным диагнозом: гормонально-неактивная опухоль надпочечника. Размер клинически бессимптомных феохромоцитом варьировал от 4,5 до 11 см.

Одна больная длительное время наблюдалась по поводу "гормонально-неактивной" опухоли надпочечника (на основании нормальных показателей адреналина, норадреналина и ВМК суточной мочи) и "эссенциальной" (?) гипертензии. Данной больной оперативное лечение было предложено при размере опухоли 6 см, когда при обследовании было выявлено повышение суточной экскреции норметанефрина в 4 раза.

У 5 больных 1-й группы была определена экскреция МПК в сроки не менее 1 мес после проведения оперативного лечения. Во всех наблюдениях уровень МПК — в пределах нормы.

Чувствительность метода составила 100%.

У 21 из 22 больных 2-й группы с опухолями надпочечников и забрюшинного пространства нехромаффинного происхождения повышения уровня суточной экскреции МПК выявлено не было. У 1 больного 2-й группы с гистологически верифицированной смешанно-клеточной аденомой коры надпочечника было отмечено повышение суточной экскреции метанефрина на 17% выше верхней границы референсных значений.

Примечательно, что 3 больных из 2-й группы поступили в стационар с диагнозом: феохромоцитома надпочечниковой локализации с типичными для феохромоцитомы клиническими проявлениями; у 2 из них отмечено повышение уровня катехоламинов и ВМК суточной мочи. При гистологическом исследовании у 2 больных выявлена светлоклеточная аденома коры надпочечника, у 1 боль-

Содержание метанефрина, норметанефрина в суточной моче у пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы

Статистические параметры	Метанефрин, мкг/сут (n = 14)	Норметанефрин, мкг/сут (n = 18)
Среднее значение	2458,2	4446,0
Медиана	2413,0	3157,0
Стандартное отклонение	± 1454,1	± 3072,2
25; 75% процентиля	1358,8; 2991,8	2800,0—7898,4
10; 90% процентиля	714,0; 4257,0	1528,0—7898,4
Разброс значений	549—5625	765—12746

ной после дополнительного обследования выявлялся альдостерома.

Специфичность метода составила 95,5%. Если учесть, что у больных с феохромоцитомами превышение референсных значений экскреции МПК отмечалось не менее, чем на 100%, то единственное "ложноположительное" заключение можно трактовать как сомнительное. С этой оговоркой специфичность метода в нашем исследовании достигает абсолютных значений.

У больных 1-й и 2-й групп единого спланированного исследования экскреции адреналина, норадреналина и ВМК в моче не проводилось. В ЭНЦ РАМН такое исследование проведено ранее [1]. Чувствительность метода определения 3-часовой экскреции составила 87,1%, специфичность 78%, аналогичные показатели для метода определения суточной экскреции составляют 57,7 и 82% соответственно. Статистические различия чувствительности и специфичности определения суточной экскреции МПК в сравнении с суточной и 3-часовой экскрецией катехоламинов достоверны ($p < 0,01$).

С целью определения доверительного диагностического интервала значений МПК для феохромоцитомы были статистически обработаны показатели 14 пациентов с повышенным содержанием метанефрина и 18 пациентов с повышенным содержанием норметанефрина (см. таблицу).

Нижняя граница доверительного диагностического интервала значений суточной экскреции

МПК для феохромоцитомы составляет 714 мкг/сут для метанефрина и 1500 мкг/сут для норметанефрина.

Выводы

1. Уровень МПК является интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч. Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

2. В лабораторной диагностике хромоаффинных опухолей произошел качественный процесс — появилась возможность определения патогномичного лабораторного признака феохромоцитомы — повышенного уровня МПК.

3. Применение данного метода позволяет решить еще более насущную с эпидемиологической точки зрения проблему. Нормальный уровень МПК в биологических жидкостях позволяет отрицать с высокой степенью вероятности симптоматический генез гипертонии, связанный с гиперпродукцией катехоламинов хромоаффинной опухолью. Метод определения МПК может быть использован однократно у больных с артериальной гипертензией в качестве скрининга симптоматического характера заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Куратов Л. В. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — № 1. — С. 44—50.
2. Казеев К. Н., Куратов Л. В., Богданов В. И. // Сов. мед. — 1979. — № 12. — С. 70—75.
3. Bravo E. L., Gifford R. W. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311. — P. 1298—1303.
4. Eisenhofer G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 6. — P. 2175—2185.
5. Gauer J. M., Kaser H., Zingg E. J. // Aktuel. Urol. — 1988. — Bd 19, N 1. — S. 7—12.
6. Goldstein R. E., O'Neill J. A., George W. et al. // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 229, N 6. — P. 755—759.
7. Lenders J. W., Keiser H. R., Goldstein D. S. et al. // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 123, N 2. — P. 101—109.
8. McNeil A. R., Blok B. H., Koelmeyer T. D. et al. // Aust. N. Z. J. Med. — 2000. — Vol. 30, N 6. — P. 648—652.
9. Scully R. E., Mark E. J., McNeely W. F. et al. // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319, N 20. — P. 1336—1343.

Поступила 25.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.173-06:616.441-008.1+616.11-07

Н. В. Изможерова¹, А. А. Попов¹, О. Ю. Стрюкова², А. Н. Андреев¹, Н. В. Тагильцева¹

ЧАСТОТА ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

¹Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. А. Н. Андреев) Уральской государственной медицинской академии, ²лаборатория иммунологии онтогенеза (зав. — доктор мед. наук И. А. Тузанкина) Института иммунологии и физиологии (дир. — акад. РАН и РАМН В. А. Черешнев) УрО РАН, Екатеринбург

Цель работы — оценка частоты тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в перименопаузе. В одномоментное исследование включены 554 женщины (средний возраст $52,6 \pm 6,1$ года). Оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ), общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, частоту артериальной гипертонии (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, тяжесть климактерического синдрома (КС).

В результате исследования эутиреоз диагностирован у 381 (68,8%) пациентки, гипотиреоз — у 168 (30,3%) женщин, из них в 35 (20,8%) случаях — впервые, гипертиреоз — у 5 (0,9%) женщин. Из 133 пациенток, получавших терапию L-тироксин, у 54 (40,6%) гипотиреоз был компенсирован. В 78 (58,7%) случаях доза L-тироксина была недостаточной. Уро-

вень ЛПНП был значимо выше при гипотиреозе, медиана ОХС была выше нормы в обеих группах. Не выявлено различий между группами по частоте сосудистых заболеваний. АГ в обеих группах встречалась более чем в 60% случаев. Женщины с гипотиреозом имели более тяжелое течение КС. При адекватной дозе L-тироксина уровень ЛПВП был значимо выше, а уровень триглицеридов и ЛПОНП — ниже, чем при гипотиреозе.

В алгоритм обследования пациенток с тяжелым течением КС целесообразно включать оценку уровня ТТГ.

Ключевые слова: одномоментное исследование, менопауза, гипотиреоз, дислипопропротеидемия, артериальная гипертензия, L-тироксин.

The purpose of the study was to estimate the incidence of thyroid dysfunction and cardiovascular diseases in perimenopausal females. The cross-sectional study covered 554 females (mean age 52.6 ± 6.1 years). The levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), and very low-density lipoproteins (VLDL), the incidence of arterial hypertension (AH), coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction, cerebral circulatory disorders, and the severity of menopausal syndrome (MS) were determined. The study detected euthyroidism in 381 (68.8%) patients, hypothyroidism in 168 (30.3%), out of them 35 (20.8%) patients having primary hypothyroidism, and hyperthyroidism in 5 (0.9%) females. Out of the 133 patients receiving L-thyroxine therapy, hypothyroidism was compensated. In 78 (58.7%) cases, the dose of L-thyroxine was inadequate. The level of LDL was significantly higher in hypothyroidism; the median of TC was higher than the normal levels in both groups. There were no differences in the incidence of vascular disease between the groups. In both groups, AH was encountered in more than 60% of cases. The females with hypothyroidism had a more severe course of MS. With the adequate dose of L-thyroxine, the level of HDL was significantly higher and that of triglycerides and VLDL was lower than in hypothyroidism. It is expedient to include the measurement of TSH levels into the algorithm of examination of patients with severe MS.

Key words: cross-sectional study, menopause, hypothyroidism, dyslipoproteinemia, arterial hypertension, L-thyroxine.

Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы у женщин. Дефицит йода и рост частоты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы лежат в основе тиреоидной дисфункции в перименопаузе, требующей дифференциальной диагностики с симптомами, обусловленными дефицитом эстрогенов [3]. Жалобы на приливы жара, потливость, сердцебиение и эмоциональную лабильность могут наблюдаться как при климактерическом синдроме (КС), так и при тиреотоксикозе. В связи с этим в случаях тяжелого и длительного течения КС целесообразно исключение тиреоидной дисфункции [16].

Цель настоящего исследования — оценить частоту тиреоидной дисфункции и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерическом периоде.

Материалы и методы

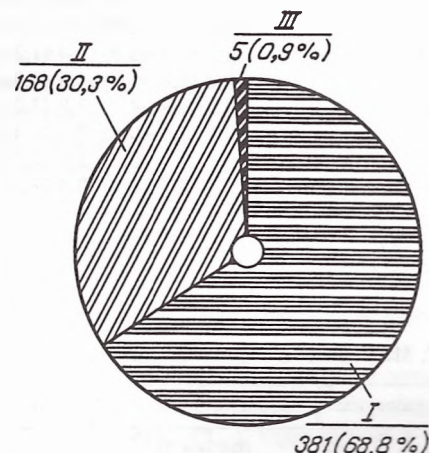
В одномоментное исследование на условиях информированного согласия были включены 554 женщины, обратившиеся на специализированный прием по проблемам менопаузы в городской Центр здоровья и планирования семьи Екатеринбурга. Средний возраст обследованных составил $52,6 \pm 6,1$ года. Распределение по возрасту в группе было нормальным (проведены тесты на нормальность распределения данных Колмогорова—Смирнова, Лилефорса, Шапиро—Уилкса, $p < 0,01$). Длительность менопаузы в группе была в диапазоне от 0 до 29 лет (медиана 4,8 года, 25—75-й процентиля: 0 ÷ 7 лет). Половина женщин обратилась за специализированной врачебной помощью в первые 3 года после наступления менопаузы или в пременопаузе. Менопауза наступила естественным путем у 433 (78,1%) пациенток, индуцирована хирургическим вмешательством на органах малого таза — у 121 (21,9%) женщины.

Проводили стандартизованный сбор анамнеза жизни, клинический осмотр, измерение артериального давления. Диагноз артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии верифицировали

согласно рекомендациям Комитетов экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [2, 6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании "Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН" [5].

Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [7]. Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов выражали по 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов). Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие КС, от 11 до 20 баллов — как КС легкой степени, от 21 до 30 баллов — КС средней степени тяжести, 31 балл и более — тяжелый КС.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови оценивали методом МЕИА (иммуноферментный анализ на микрочастицах на приборе "AxSYM", "Abbott"). Кровь для исследования брали натощак в 8 ч из локтевой вены после 14-часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плот-



Функциональная активность щитовидной железы у женщин в климактерическом периоде.

I — эутиреоз, II — гипотиреоз, III — гипертиреоз.

Таблица 1

Функциональное состояние щитовидной железы в возрастных подгруппах

Группа обследованных	< 50 лет (n = 159)	51—60 лет (n = 315)	Свыше 61 года (n = 75)
Гипотиреоз (n = 168)	48 (30,2)	90 (28,5)	30 (42,3)
Эутиреоз (n = 381)	111 (69,8)	225 (71,5)	45 (57,7)
χ^2	3,477		
p	0,154		

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках — процент.

ности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе "Cobas Integra" ("Roche"): ОХС — с помощью тест-системы "Roche Chol-2", ЛПВП — в тест-системе "Roche HDL-C plus 2 gen", ТГ — с помощью теста "Roche". Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле Фридлянда [11].

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета "Statistica for Windows, v.5.0" и программы "Biostat". Были использованы описательная статистика, критерий Манна—Уитни (результаты представлены в виде медианы 25-го и 75-го процентилей), таблицы сопряженности, критерий χ^2 . При проверке статистических гипотез различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы обследованные разделены на группы. Функция щитовидной железы была сохранена у 381 (68,8%) пациентки. Уровень ТТГ > 4,0

Таблица 2

Характеристика обмена липопротеидов у женщин с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы

Показатель	Эутиреоз (n = 381)	Гипотиреоз (n = 168)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (5,1—6,6)	5,9 (5,3—7,0)	0,09
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3—1,9)	1,4 (1,2—1,8)	0,14
ТГ, ммоль/л	1,2 (1,0—1,9)	1,3 (0,9—1,9)	0,29
ЛПНП, ммоль/л	3,6 (2,9—4,3)	3,8 (3,0—4,8)	0,04
ЛПОНП, ммоль/л	0,6 (0,4—0,8)	0,6 (0,4—0,9)	0,29
КА	2,8 (1,9—3,8)	3,0 (2,2—4,1)	0,11
ЛПВП/ЛПНП	0,4 (0,3—0,6)	0,4 (0,3—0,5)	0,07

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 в скобках — пределы колебаний показателя.

мМЕ/л, свидетельствующий о снижении функции щитовидной железы, или заместительная терапия L-тироксином отмечены у 168 (30,3%) женщин. Уровень ТТГ < 0,03 мМЕ/л, свидетельствующий о гиперфункции щитовидной железы, выявлен у 5 (0,9%) пациенток (см. рисунок). В группе женщин со сниженной функцией щитовидной железы гипотиреоз был впервые выявлен у 35 (20,8%) пациенток. Из 133 больных, получавших заместительную терапию L-тироксином, у 54 (40,6%) женщин гипотиреоз был адекватно компенсирован (уровень ТТГ не превышал 2,0 мМЕ/л). В 78 (58,7%) случаях доза L-тироксина (медиана 75 мкг в сутки, 25—75-й процентиля 25—100 мкг в сутки соответственно) была недостаточной (ТТГ превышал 2,0 мМЕ/л). У 1 (0,7%) пациентки, получавшей 100 мкг L-тироксина в сутки, уровень ТТГ был < 0,03 мМЕ/л.

Таким образом, почти у половины больных заместительная терапия проводилась в неадекватных дозах.

Недостаточное количество лиц с повышенной функцией щитовидной железы не позволило использовать данную группу в дальнейшем анализе.

Все обследованные женщины были разделены на подгруппы в зависимости от возраста. Проанализировали распространенность гипотиреоза в возрастных подгруппах (табл. 1). Выявлена тенденция к увеличению частоты гипотиреоза в группе женщин старше 60 лет.

Сравнительная характеристика обмена липопротеидов в группах с нормальной функцией щитовидной железы и гипотиреозом приведена в табл. 2. Уровень атерогенных ЛПНП был значимо выше при гипотиреозе, но медиана ОХЛ была выше популяционной нормы в обеих группах.

Не выявлено значимых различий между группами по частоте АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН, а также по частоте острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктов миокарда (ИМ). Однако АГ в обеих группах встречалась более чем в 60% случаев (табл. 3).

Данные, характеризующие тяжесть клинических проявлений КС, приведены в табл. 4. Женщины с гипотиреозом имели клинически и статистически более тяжелые проявления КС по всем группам симптомов.

Для оценки влияния заместительной терапии L-тироксином при сниженной функции щитовидной железы на обмен липопротеидов из обследованной выборки было отобрано 2 подгруппы пациенток с компенсированным и некомпенсированным гипотиреозом, сопоставимые по возрасту. Первую подгруппу составили 35 женщин, получавших L-тироксин в адекватной дозе, вторую — 35 женщин, получавших L-тироксин в недостаточной дозе

Таблица 3

Частота АГ, ИБС, ХСН и перенесенных сосудистых катастроф у женщин с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы

Группа обследованных	АГ (n = 336)	ИБС (n = 59)	ХСН (n = 167)	ОНМК (n = 13)	ИМ (n = 6)
Гипотиреоз (n = 168)	108 (64,3)	22 (13,1)	59 (35,1)	5 (3,0)	3 (1,8)
Эутиреоз (n = 381)	228 (59,8)	37 (9,7)	108 (28,4)	8 (2,1)	3 (0,8)
χ^2	0,791	1,061	2,217	0,101	0,350
p	0,374	0,303	0,137	0,751	0,554

Таблица 4

Клинические проявления климактерического синдрома у женщин с нормальной и сниженной функцией щитовидной железы

Симптомы	Эутиреоз (n = 381)	Гипотиреоз (n = 168)	p
Нейровегетативные	15,0 (11,0—19,0)	15,8 (11,0—20,0)	0,05
Обменно-эндокринные	5,0 (6,0—14,0)	7,0 (5,0—9,0)	< 0,01
Психоэмоциональные	10,0 (6,0—14,0)	12,0 (7,0—15,0)	0,04
ММИ	30,3 (22,0—38,0)	34,3 (25,0—43,0)	< 0,01

(табл. 5). При адекватно подобранной дозе L-тироксина уровень ЛПВП был значимо выше, а уровень ТГ и ЛПОНП достоверно ниже, чем при его недостаточной дозе.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности тиреоидной дисфункции среди женщин, имеющих проявления КС [1, 3]. Эксперты специальной комиссии службы профилактики США пришли к выводу, что на сегодняшний день нет веских аргументов в пользу проведения скрининга нарушений функции щитовидной железы у взрослых без клинических симптомов [15]. Однако в нашем исследовании оценивалась частота гипотиреоза не в выборке женщин общей популяции, а среди женщин с выраженными климактерическими симптомами. Высокая частота впервые выявленного гипотиреоза в нашей выборке, напротив, свидетельствует о целесообразности определения ТТГ в группе риска.

Медиана ОХС была выше популяционной нормы в обеих группах, но основные показатели липидного обмена, за исключением уровня ЛПНП, в группах не различались. Существует мнение, что изолированное повышение уровня ЛПНП является характерным для субклинического гипотиреоза [9]. В то же время в Базельском исследовании показано, что адекватная заместительная терапия L-тироксином при субклиническом гипотиреозе приводит к снижению уровня холестерина и ЛПНП [13]. Поскольку частота и спектр атерогенных дислипидемий у пациенток с эутиреозом и гипотиреозом не различались, можно предполагать наличие генетической детерминированности нарушений липидного обмена. Гипотиреоз лишь способствует усугублению имеющихся нарушений. Кроме того, нарушения липидного обмена могут определяться и дефицитом эстрогенов [4, 8].

Таблица 5

Характеристика обмена липопротеидов у женщин с компенсированным и некомпенсированным гипотиреозом

Показатель	Гипотиреоз		p
	компенсированный (n = 35)	некомпенсированный (n = 35)	
ОХС, ммоль/л	5,7 (5,3—6,4)	5,7 (4,6—7,0)	0,64
ЛПВП, ммоль/л	1,7 (1,4—1,9)	1,4 (1,1—1,6)	0,01
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,8—1,5)	1,7 (1,0—2,2)	0,03
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,7—4,6)	3,5 (2,7—4,8)	0,83
ЛПОНП, ммоль/л	0,5 (0,4—0,7)	0,8 (0,5—1,0)	0,03
КА	2,3 (1,8—3,3)	3,0 (2,3—4,4)	0,09
ЛПВП/ЛПНП	0,5 (0,3—0,6)	0,4 (0,2—0,5)	0,30

В нашем исследовании значительная часть женщин с диагностированным гипотиреозом получала дозы L-тироксина, недостаточные для полной компенсации сниженной функции щитовидной железы. Терапия гипотиреоза L-тироксином благоприятно влияет на обмен липопротеидов при условии адекватно подобранной дозы [13]. В нашей выборке при адекватно подобранной дозе L-тироксина уровень ЛПВП был значимо выше, а ТГ и ЛПОНП — ниже, чем при гипотиреозе.

В настоящем исследовании не выявлено влияния сниженной функции щитовидной железы на частоту АГ, ИБС и ХСН. Гипотиреоз может обуславливать АГ, которая у части пациенток обратима на фоне адекватной заместительной терапии L-тироксином [10]. Однако в климактерии в формировании АГ может принимать участие и ряд иных патогенетических механизмов (активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы, дефицит эстрогенов, формирование инсулинрезистентности и др.) [14]. Не выявлено также различий между группами по частоте ОНМК и ИМ. Вероятно, это обусловлено возрастом пациенток, включенных в исследование (старше 60 лет было всего 14% обследованных), а частота сосудистых катастроф у женщин резко возрастает после 60 лет [13]. Вместе с тем в Роттердамском исследовании продемонстрировано, что даже субклинический гипотиреоз может быть независимым фактором риска ИМ у пожилых женщин [12].

Состояние липидного обмена и сердечно-сосудистой системы, течение КС находятся в тесной связи с функциональной активностью щитовидной железы, что обуславливает необходимость включения в алгоритм обследования пациенток с тяжелым течением КС и дислипидемией оценку уровня ТТГ.

Повышение информированности терапевтов, гинекологов, семейных врачей, наблюдающих женщин в климактерии, о клинических проявлениях и методах диагностики гипотиреоза позволит сосредоточить внимание эндокринологов на контроле за адекватностью заместительной терапии L-тироксином.

Выводы

1. Выявлена высокая распространенность гипотиреоза у женщин с КС.
2. Определение ТТГ необходимо включить в алгоритм обследования женщин с тяжелым и/или длительным течением КС в сочетании с атерогенной дислипидемией.
3. Примерно половина женщин с ранее диагностированным гипотиреозом получали неадекватно низкую дозу L-тироксина.

4. Наличие гипотиреоза утяжеляет течение КС и способствует повышению атерогенных фракций липопротеидов.

5. Для компенсации расстройств липидного обмена необходим адекватный индивидуальный контроль дозы L-тироксина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерябина Е. Г., Баишмакова Н. В., Мельниченко Г. А. // Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе: Научная программа и тезисы. — Ярославль, 2004. — С. 85—86.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. — 2004. — Приложение.
3. Калашикова М. Ф., Катхурия Ю. Б., Мельниченко Г. А. // Климактерий. — 2002. — № 1. — С. 24—26.
4. Маличенко С. Б., Лазебник Л. Б. // Клини. мед. — 2000. — № 7. — С. 50—56.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 6. — С. 276—297.

6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. — 2004. — Приложение.
7. Руководство по климактерию / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М., 2001.
8. Albey M., Owen A. // Maturitas. — 1999. — Vol. 33. — P. 259—269.
9. Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1533—1538.
10. Dernellis J., Panaretou M. // Am. Heart J. — 2002. — Vol. 143. — P. 718—724.
11. Friedwald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 449—456.
12. Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J. et al. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132, N 4. — P. 270—278.
13. Meier C., Staub J. J., Roth C. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 10. — P. 4860—4866.
14. Reckelhoff J. F. // Обзоры клин. кардиол. — 2005. — № 3. — С. 17—25.
15. Screening for Thyroid Disease: A Recommendation from the U. S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 125—127.
16. Viera A. J. // Fam. Med. — 2003. — Vol. 35. — P. 408—410.

Поступила 20.02.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-092:612.118.221.2:612.112]-078.53

И. И. Дедов¹, Р. М. Хаитов², Л. П. Алексеев², М. Н. Болдырева²

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, ²ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Установление вероятности развития аутоиммунных заболеваний является одной из актуальных проблем биомедицины, что определяется как тяжестью, так и распространенностью этой группы заболеваний, имеющих выраженный генетический компонент [2]. В связи с этим сформировалось такое направление генетики, как поиск генетических маркеров предрасположенности и устойчивости к заболеваниям. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в области изучения сахарного диабета 1-го типа (СД1), при котором наиболее информативными генетическими маркерами являются ассоциированные с СД1 аллели генов главного комплекса гистосовместимости — HLA [4]. Именно продукты этих маркерных HLA-генов — HLA-антигены участвуют в запуске и реализации развития аутоиммунной атаки [6]. К настоящему времени установлены HLA-специфичности — маркеры как предрасположенности, так и устойчивости к СД1 [6]. Установлены также выраженные межрасовые и межэтнические различия в уровне ассоциаций маркерных HLA-специфичностей и СД1, что отражается на уровне заболеваемости СД1 в конкретных этнических группах [1].

Задачей исследования явилось изучение роли второй HLA-специфичности, составляющей генотип совместно с маркерной HLA-специфичностью с учетом межэтнических различий.

Материалы и методы

Работа проводилась на материале исследования (образцах ДНК) представителей следующих этни-

ческих групп: 1) русские, татары, удмурты — европеоиды (общее число обследованных составило 398 больных СД1, в контрольную группу включено 850 здоровых представителей данных народностей); 2) калмыки, тувинцы, буряты — ориенти (число обследованных — 53 больных СД1, в контрольную группу вошло 389 здоровых представителей данных этнических групп). HLA-генотипирование на уровне определения специфичностей HLA-DRB1 проводили с использованием сиквенса-специфических праймеров, или методом SSP (sequencespecific primers). В исследовании определяли следующие HLA-DRB1-специфичности: DRB1*01, DRB1*02, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*05, DRB1*06, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10.

К положительно ассоциированным с СД1 относили специфичности DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, к нейтральным или отрицательно ассоциированным — специфичности DRB1*02, DRB1*05, DRB1*06, DRB1*07 [9]. Уровень ассоциаций СД1 и HLA-специфичностей оценивали по значению относительного риска (ОР), показателя, абсолютное значение которого указывает, во сколько раз у лица, несущего в генотипе конкретную специфичность, выше вероятность заболевания по отношению к тем, у кого данная специфичность отсутствует. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа (+/+) — лица, в генотипе которых обе специфичности, входящие в HLA-DRB1-генотип, имели положительную ассоциацию с СД1; 2-я группа (+/-) — лица, в генотипе которых лишь одна DRB1-специфичность была положительно ассоциирована с СД1, в то время как

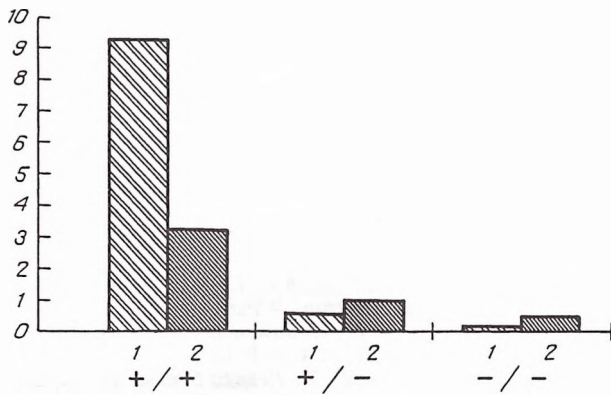


Рис. 1. Эффект наличия в HLA-генотипе DRB1-специфичностей, ассоциированных с СД1 (пояснение в тексте).

По оси ординат — ОР. 1 — европеиды, 2 — ориенти.

вторая была нейтральна или отрицательно (протективно) ассоциирована с СД1; 3-я группа (-/-) — лица, в генотипе которых обе DRB1-специфичности были нейтрально или протективно ассоциированы с СД1.

Результаты и их обсуждение

Приведенные на рис. 1 данные свидетельствуют о том, что из трех групп сравнения показатель относительного риска имел положительное значение только в 1-й группе. Из рис. 1 также видно, что значения ОР были выше в группах, относящихся к европеоидной расе (ОР = 9,2), по сравнению с группой ориентов (ОР = 3,2). Как и ожидалось, уровень ОР, свидетельствующий об отсутствии предрасположенности к СД1 (значения < 1), был зарегистрирован в 3-й группе. Значения ОР для европеоидов и ориентов составили 0,06 и 0,4 соответственно. Неожиданными, на первый взгляд, оказались данные, полученные во 2-й группе, в которой значения ОР < 1 были установлены как у ориентов, так и у европеоидов — 0,53 и 0,9 соответственно.

Эти данные, на наш взгляд, свидетельствуют в пользу сочтанного участия различных HLA-специфичностей, входящих в генотип и положительно ассоциированных с СД1, в реализации генетической предрасположенности к заболеванию, а по сути дела и в реализации самого аутоиммунного процесса, лежащего в основе СД1. Иными словами, проявляется "эффект необходимости" участия в этом процессе второй специфичности, входящей в HLA-DRB1-генотип, для запуска и развития СД1 [5]. Разумеется, в дальнейшем целесообразно провести подобный анализ и на уровне отдельных аллелей DRB1, для части которых, в первую очередь входящих в специфичность DRB1*04, уже хорошо установлено наличие как положительных, так и отрицательных ассоциаций с СД1. По-видимому, в дальнейшем также целесообразным явится проведение аналогичного исследования и в отношении аллелей генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1, которые, несмотря на выраженную генетическую связь с HLA-DRB1-генами, также могут вносить самостоятельный вклад в реализацию генетической

предрасположенности к СД1. Об этом, в частности, может свидетельствовать тот факт, что HLA-молекулы, кодируемые генами DQA1 и DQB1, обладают индивидуальными пептидсвязывающими сайтами, отличающимися от пептидсвязывающих сайтов молекул HLA-DRB1 [3, 8].

Представленные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что при разработке подходов к пептидной терапии СД1, как и других аутоиммунных заболеваний, целесообразно создание широкой "библиотеки" искусственных блокирующих пептидов [7]. В этом случае стало бы возможным блокировать участие в развитии СД1 различных "диабетогенных" эпитопов молекул, составляющих HLA-генотип. На рис. 2 схематично представлен механизм такого рода блокировки. Изображены 3 варианта молекул HLA-DRB1, несущих "диабетогенные" эпитопы. Центральный вариант — молекула, кодируемая аллельным вариантом HLA-DRB1*0401, представляющая "диабетогенный" эпитоп, результатом чего является развитие аутоиммунной реакции. Правый вариант — та же молекула, ее сайт, ответственный за представление "диабетогенного" пептида, предварительно заблокирован "измененным" искусственным пептидом, способным связываться с этим сайтом, что предотвращает взаимодействие этого сайта с "диабетогенным" пептидом. Левый вариант — иная молекула HLA-DRB1*0404, и с ее диабетогенным сайтом не может взаимодействовать тот же пептид, который взаимодействует с молекулой HLA-DRB1*0401. В связи с этим для блокировки этого сайта необходимо создание и использование иного блокирующего "измененного" пептида. Таким образом, становится очевидной необходимость создания "библиотеки" блокирующих пептидов для всех "диабетогенных" молекул HLA. Такое решение проблемы полностью соответствует современной тенденции в разработке индивидуальных лекарственных средств.

С точки зрения клинической диабетологии и клиники аутоиммунных заболеваний в целом, на наш взгляд, несомненный интерес представляет возможность установления индивидуального риска

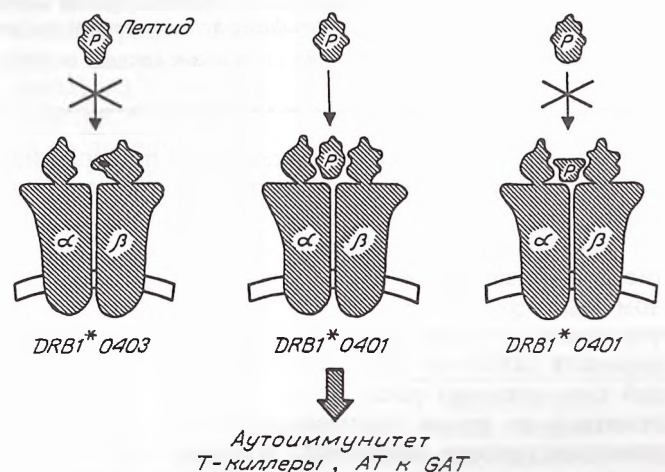


Рис. 2. Блокировка "диабетогенного мотива HLA" (пояснение в тексте).

развития заболевания, открывающаяся на основании анализа полного HLA-DRB1-генотипа. Сопоставляя присутствие в нем "диабетогенных", нейтральных и протективных HLA-DRB1-специфичностей, можно прийти к выводу о наличии или отсутствии у данного пациента, в том числе из членов семьи со случаями диабета, повышенной предрасположенности к развитию заболевания.

Заключение

Подобный подход открывает принципиальную возможность установления индивидуального риска развития СД1. Разумеется, дальнейшие исследования в области иммуногенетики СД1 могут резко повысить эффективность этого подхода. Тот уровень (HLA-DRB1-генотипирование), на котором удалось установить такую возможность, уже сегодня позволяет проводить подобного рода оценку не только в специализированных научных центрах, но и в любом практи-

ческом учреждении, имеющем обычную ПЦР-лабораторию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Болдырева М. Н. и др. // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 5. — С. 308—311.
2. Балаболкин М. И., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 1 (6). — С. 2—10.
3. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. — М., 2005.
4. Caillat-Zucman S., Djilali-Saiah I., Timsit J. // Genetic Diversity of HLA / Ed. D. Charron. — Paris, 1997. — P. 389—398.
5. Christen U., Edelmann K., McGavern D. et al. // Clin. Invest. Med. — 2004. — Vol. 27, N 4. — P. 89.
6. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — Suppl. 2. — P. 82—89.
7. Rajni Rani, Sood A., Goswami R. // Tissue Antigens: 13-th International Congress on Histocompatibility and Immunogenetics. — Seattle, 2002. — P. 20.
8. Wucherpfennig K. W., Strominger I. L. // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181. — P. 1597—1601.
9. Yasunaga S., Kimura A., Hamaguchi K. et al. // Tissue Antigens. — 1996. — Vol. 47. — P. 37—48.

Поступила 11.01.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.432-006.55-092:612.017.2:577.175.6]-07

В. Н. Бабичев¹, Е. И. Марова¹, Т. А. Кузнецова¹, Е. И. Адамская¹, Б. А. Кадашев²,
Л. И. Астафьева², О. Н. Яцишина², А. Н. Шкарубо²

РЕЦЕПТОРЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПРОЛАКТИНОМАХ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ПОЛА

¹Лаборатория физиологии эндокринной системы, отделение нейроэндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, ²Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

Предпринята попытка расшифровать механизм возникновения опухолей гипофиза—пролактином у лиц разного пола. Исследованы вопросы наличия или отсутствия андрогенных рецепторов в опухолях. Анализ концентрации ядерных рецепторов, в частности эстрогенных, показал более высокую их концентрацию в пролактинпозитивных аденомах гипофиза по сравнению с неактивными аденомами гипофиза. Рецепторы андрогенов обнаружены в гонадотропных и лакотропных клетках интактного гипофиза. Анализ концентрации ядерных рецепторов тестостерона в различных морфологических типах аденом гипофиза не выявил отличий в ЛГ/ФСГ-позитивных и пролактинпозитивных опухолях.

Ключевые слова: гипофиз, пролактиномы, рецепторы половых гормонов.

An attempt was made to interpret the mechanism responsible for the occurrence of pituitary tumors - prolactinoma in persons of different sex. The presence or absence of androgenic receptors in the tumors was studied. Analysis of the concentration of nuclear receptors, estrogen ones in particular, showed their higher concentration in prolactin-positive pituitary adenomas than in inactive pituitary adenomas. Androgen receptors were detected in the gonadotropic and lactotropic cells of the intact pituitary. Analysis of the concentration of nuclear testosterone receptors in different morphological types of pituitary adenomas revealed no differences in the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone-positive and prolactin-positive tumors.

Key words: pituitary, prolactinomas, sex hormone receptors.

Основными регуляторами секреции пролактина и гонадотропинов являются половые гормоны, в частности эстрогены [3]. Они же являются ведущими факторами, оказывающими влияние на развитие гипофизарных аденом, в частности пролактином [25]. Эксперименты на животных показали, что длительное введение эстрадиола может индуцировать развитие опухолей гипофиза [23]. У людей повышенный риск роста опухолей гипофиза отмечали во время беременности [14], т. е. когда повышен уровень эстрадиола в крови, или при терапии экзогенными эстрогенами [25]. В настоящее время считается, что регуляторное действие эстрогенов опосредуется через эстрогенные рецепторы

[11, 22, 29] и если цитоплазматические рецепторы определяют чувствительность ткани к гормонам, то уровень биологического ответа определяется ядерными рецепторами [8, 11, 18]. Показано также, что андрогены оказывают непосредственное влияние in vitro на различные гипофизарные клетки [16], включая некоторые аденомы гипофиза у людей [8, 10]. Такой ответ на влияние андрогенов предполагает наличие клеточных андрогенных рецепторов в опухолях, однако работ об экспрессии этих рецепторов очень мало и результаты их противоречивы [10, 18, 27]. В связи с этим нами и была проведена работа по изучению роли половых гормонов в возникновении пролактином у особей разного пола.

Таблица 1

Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в опухолевых тканях

Тип опухоли	Возраст, годы	Уровень пролактина, мЕ/мл	Ядерные рецепторы, фмоль на 1 мг ДНК	
			эстрадиола	тестостерона
Пролактинсекретирующая аденома гипофиза	32	2000–6000	150,9 ± 16,1 (13)	322,9 ± 48,3 (13)
Неактивная аденома гипофиза	44	Менее 2000	97,7 ± 12,2* (31)	312,2 ± 29,1 (35)
Краниофарингиома	—	—	96,8 ± 12,0* (25)	343,4 ± 28,6 (28)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — число опухолей. * — $p \leq 0,01$ по сравнению с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза.

Материалы и методы

Материал для исследования был получен после оперативного вмешательства у 13 больных с пролактинсекретирующей опухолью аденогипофиза (7 женщин и 6 мужчин), у 31 больного с неактивной аденомой гипофиза (НАГ) с умеренной гиперпролактинемией (13 женщин и 18 мужчин), у 32 больных с краниофарингиомой (12 женщин и 20 мужчин). Опухолевую ткань гомогенизировали в 0,01 М ТЕМ-буфере (0,01 М трис-НСl, 0,0015 М ЭДТА, 0,01 М 2-меркаптоэтанол рН 7,4), затем центрифугировали 10 мин при 800g.

Для получения ядерного материала осадок гомогената подвергали дальнейшей гомогенизации в 0,01 М ТЕ-буфере (0,01 М трис-НСl, 0,0015 М ЭДТФ рН 6,8). Ядра выделяли по методу Chauveau в модификации В. М. Кедровой и Л. В. Орловой [4], основанной на различии в плотности ядер и остальных клеточных элементов: при центрифугировании в 2,2 М сахарозе при 18 000 g в течение 60 мин ядра оседают на дно, тогда как другие клеточные элементы всплывают.

Для определения способности ядер, выделенных из ткани опухоли, связывать эстрадиол или тестостерон применяли метод Anderson и соавт [5], обеспечивающий обмен эндогенного гормона, находящегося в клеточном ядре, на радиоактивный гормон инкубационной среды. В качестве меченых гормонов использовали 17β -2,4,6,7-3Н-эстрадиол (3Н-Э, удельная активность 108,8 Ки/ммоль фирмы "Amersham", Англия) и 1,2,6,7-3Н-тестостерон (3Н-Т, удельная активность 90,4 Ки/ммоль, Санкт-Петербург). Пробы ядерной суспензии инкубировали с насыщающими концентрациями 3Н-Э (6,10–9М) и 3Н-Т (40,10–9М). Инкубацию осуществляли при 32°C в течение 60 мин. Свободный гормон от связанного с ядрами отмывали дважды ТЕ-буфером (рН 6,8) и осадок переносили 1,5 мл

этанола в сцинтилляционные флаконы. Радиоактивность в пробах просчитывали в жидкостно-сцинтилляционном счетчике SL-30 "Intertech-nique". Количество связывающих мест в ядрах рассчитывали в фемтомолях на 1 мг ДНК, а содержание ДНК — по методу Burton [9].

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была максимальной в аденоматозных клетках пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, составляя $150,9 \pm 16,1$ фмоль на 1 мг ДНК (табл. 1), и достоверно ($p < 0,05$) превышала концентрацию рецепторов в НАГ ($97,7 \pm 12,2$ фмоль на 1 мг ДНК). Средняя концентрация эстрогенных рецепторов в опухолевых клетках исследуемых макроаденом гипофиза составила $113,4 \pm 69,0$ фмоль на 1 мг ДНК. В клетках краниофарингиомы число ядерных эстрадиолсвязывающих мест было ниже ($p < 0,05$), чем в пролактиноме, но не отличалось от такового в клинически гормонально-неактивной аденоме гипофиза. Концентрация ядерных рецепторов тестостерона была одинаковой как в макроаденомах гипофиза, так и в краниофарингиоме.

Анализ данных о концентрации ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в аденомах гипофиза в зависимости от пола (табл. 2) показал, что в опухолевой ткани пролактином она не различалась у мужчин и женщин и составила соответственно $149,2 \pm 25,1$ и $152,4 \pm 22,7$ фмоль на 1 мг ДНК. Более того, у женщин в обоих типах аденом гипофиза концентрация ядерных эстрогенных рецепторов была одинаковой ($152,4 \pm 22,7$ и $125,6 \pm 24,5$ фмоль на 1 мг ДНК). В отличие от этих данных у мужчин концентрация рецепторов эстрадиола была достоверно ниже ($p < 0,05$) в НАГ по сравнению с пролактиномой ($77,6 \pm 9,6$ и $149,2 \pm 25,1$ фмоль

Таблица 2

Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в опухолевых тканях в зависимости от пола больного

Тип аденомы гипофиза	Группа	Пол	Ядерные рецепторы, фмоль на 1 мг ДНК	
			эстрадиола	тестостерона
Пролактинсекретирующая	1	Ж	152,4 ± 22,7 (7)	280,0 ± 51,6 (8)
Неактивная	2	Ж	125,6 ± 24,5 (13)	286,2 ± 49,6 (14)
Пролактинсекретирующая	3	М	149,2 ± 25,1 (6)	391,5 ± 93,9 (5)
Неактивная	4	М	77,6 ± 9,6* (18)	329,6 ± 6,0 (21)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой 3.

Таблица 3

Распределение опухолей гипофиза в зависимости от концентрации эстрогенных рецепторов

Концентрация эстрогенных рецепторов, фмоль на 1 мг ДНК	Пролактиномы	НАГ
Менее 100	2	19
Более 100	11	12
Всего опухолей...	13	31

на 1 мг ДНК). Не было отмечено различий в числе эстрадиолсвязывающих мест в НАГ у мужчин и женщин. Что касается ядерных рецепторов тестостерона, то мы не обнаружили различий в их концентрации между пролактиномой и аденомой гипофиза как у мужчин, так и у женщин.

В ходе анализа все исследуемые макроаденомы гипофиза были разделены на две группы: с концентрацией эстрогенных рецепторов более 100 фмоль на 1 мг ДНК, которая рассматривалась как значимая, и менее 100 фмоль на 1 мг ДНК (табл. 3). Детальный анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была достоверно выше в пролактиномах по сравнению с таковой в НАГ ($p = 0,005$).

Полученные нами данные находят свое подтверждение в аналогичных исследованиях других авторов [8, 18, 30]. Используя различные методы определения рецепторов стероидных гормонов (иммуноферментный, метод конкурентного связывания, гибридизации *in situ*), большинство авторов утверждают, что эстрогенные рецепторы широко распространены в опухолях гипофиза, хотя в пролактиномах наблюдалась более высокая их экспрессия по сравнению с таковой в других гормонсекретирующих опухолях. В своих исследованиях [1, 2] мы показали, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была максимальной в аденоматозных клетках пролактинсекретирующих опухолей гипофиза по сравнению с таковой в других исследованных опухолях (невриноме, менингиоме, астроцитоме, глиоме) [1]. Следовательно, можно говорить о корреляции между уровнем пролактина и концентрацией ядерных рецепторов эстрадиола. В некоторых работах [11, 32] была также показана четкая корреляция между продукцией пролактина и экспрессией эстрогенных рецепторов. L. Stefaneanu и соавт. [30] не обнаружили корреляции между экспрессией мРНК эстрогенных рецепторов, содержанием пролактина, размером опухоли или уровнем пролактина в крови. Не вызывает сомнения тот факт, что в этих опухолях секреция пролактина регулируется эстрогенами и антиэстрогенами. Действительно, антиэстроген тамоксифен снижал уровень пролактина у больных с макропролактиномой [21] и подавлял его секрецию в пролактиномах *in vitro* [7]. Скорее всего, это его действие опосредовано эстрогенными рецепторами, что подтверждается отсутствием информации о наличии эстрогенных рецепторов в микропролактиномах или положительном влиянии тамоксифена на уровень пролактина в сыворотке.

Ряд авторов полагают, что эстрогенные рецепторы играют важную роль не только в продукции

пролактина, но и в пролиферации лактотрофов. Например, длительное введение эстрогена вызывает гиперплазию лактотрофов и аденому гипофиза у грызунов [31]. У людей, по мнению этих авторов, роль эстрогенов в клеточной пролиферации опухоли все еще до конца не ясна. В некоторых работах показано, что рост опухоли стимулируется эстрогенами и тормозится андрогенами. Так, использование пероральных контрацептивов связано с быстрым увеличением размера и секреции некоторых лактотрофных аденом [13], а также при применении эстрогенной терапии в патогенезе лактотрофной аденомы при изменении пола с мужского на женский [20].

Однако появились работы, свидетельствующие о том, что эстрогенные рецепторы в дополнение к их общепризнанной роли в качестве эстрогенактивирующего фактора транскрипции могут непосредственно взаимодействовать с пептидными факторами роста независимо от эстрадиола [17]. Следовательно, эстрогенные рецепторы могут участвовать в клеточной пролиферации и посредством ряда внутриклеточных митогенных путей.

Существенный вклад в решение данной проблемы внесли работы, освещающие механизмы взаимодействия бромкриптина, широко используемого при лечении аденом гипофиза, с эстрогенными рецепторами. В опытах *in vitro* было показано, что длительное воздействие бромкриптина на пролактинсекретирующую аденому гипофиза вызывает заметное снижение (или исчезновение) мРНК эстрогенных рецепторов, которое указывает на подавление транскрипции гена рецепторов эстрадиола. Было показано, что агонист дофамина уменьшает размер опухоли, подавляет выброс и синтез пролактина и вызывает существенное снижение содержания мРНК пролактина [19]. Это свидетельствует о том, что низкий уровень транскрипции гена эстрогенных рецепторов может играть определенную роль в ингибировании продукции пролактина в пролактиномах при введении бромкриптина. Авторы также полагают, что сниженная транскрипция гена рецепторов эстрадиола может выступать в качестве одного из механизмов, объясняющих инволюцию лактотрофных клеток аденомы.

На основании полученных результатов и данных литературы можно предположить, что эстрогены играют определенную роль в патогенезе пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Как отмечено выше, у мужчин и женщин с пролактиномами гипофиза концентрация рецепторов эстрадиола была одинаковой. Однако у мужчин обнаружена более высокая концентрация эстрогенных рецепторов в пролактиномах и НАГ. Наши данные совпадают с результатами Н. Накао и соавт. [24], которые также не обнаружили различий в уровне эстрогенных рецепторов в пролактиноме у мужчин и женщин.

У больных с НАГ, сопровождающейся умеренной пролактинемией, отсутствуют клинические проявления эндокринных расстройств, указывающих на избыточную гормональную секрецию. Хорошо известно, что около 85% НАГ способны секретировать гормоны, главным образом гликопротеиновые.

В случае НАГ, когда секреция гонадотропинов не всегда обнаруживается *in vivo*, секреция гонадотропинов этими аденомами может быть обнаружена с помощью культуры ткани или иммуногистохимическими методами. Нами было проведено иммуногистохимическое исследование для выявления наличия ядерных эстрогенных рецепторов в различных морфологических типах аденом. Было показано, что неактивные опухоли гипофиза, которые не проявляли иммунореактивности к гонадотропинам, имели самую низкую экспрессию рецепторов. Данные литературы также свидетельствуют о том, что экспрессия рецепторов эстрогенов была обнаружена в гонадотропных гипофизарных опухолях [15, 24]. Результаты проведенных исследований показали, что большинство НАГ были ЛГ/ФСГ-позитивными. Концентрация эстрогенных рецепторов была максимальной в пролактинпозитивных аденомах (114 фмоль на 1 мг ДНК), а в ЛГ/ФСГ-позитивных аденомах она была ниже и составляла 81 фмоль на 1 мг ДНК. Однако незначительное количество исследований не позволяет говорить о достоверности полученных данных.

Некоторые исследователи не обнаружили эстрогенных рецепторов в НАГ [24, 32]. S. Asa и соавт. [6] в 96 из 99 случаев обнаружили выброс ЛГ, ФСГ или α -субъединицу гликопротеиновых гормонов *in vitro*. По мнению N. Gittoes и соавт. [12], именно сниженная экспрессия эстрогенных рецепторов может объяснить высокий уровень α -субъединицы в НАГ. Регуляция секреции ЛГ и ФСГ эстрадиолом осуществляется за счет эстрогенных рецепторов, присутствующих в гонадотропинсекретирующих опухолях и НАГ. M. Jaffrain-Rea и соавт. [18] показали, что концентрация цитоплазматических рецепторов эстрадиола в обоих типах аденом была примерно одинаковой, тогда как в пролактиноме она достоверно отличалась от таковой.

Мы не показали различий в концентрации ядерных рецепторов эстрадиола в аденомах гипофиза (НАГ и пролактиномах) с инфильтративным и неинфильтративным характером роста.

Исследования последних лет расширили наши представления о механизмах физиологического действия эстрадиола на гипофизарные клетки через ядерные рецепторы [3]. Эстрогенные клетки работают как димер, модулируя транскрипцию гена. Показано существование двух отдельных, но связанных между собой форм эстрогенных рецепторов α и β с отчетливой тканевой экспрессией [28]. При этом α -форма эстрогенных рецепторов может быть специфическим медиатором действия эстрадиола в лактотрофах, тогда как β -форма рецептора — в гонадотрофах. Авторы полагают, что поскольку эти две формы рецепторов обладают разным биологическим ответом на избирательные модуляторы эстрогенных рецепторов, экспрессия этих форм может влиять на биологические свойства этих опухолей, а также на их способность отвечать на лечение эстрогенами и антиэстрогенами.

Рецепторы андрогенов обнаружены в гонадотропных и лактотропных клетках интактного гипофиза [26]. Обнаруженные нами ядерные рецепторы андрогенов в пролактиномах и НАГ, концентрация которых не различалась в обоих типах аденом, под-

тверждены в исследованиях M. Jaffrain-Rea и соавт. [18]. Однако W. Saeger и соавт. [27], используя моноклональные антитела к рецепторам андрогенов, не выявившие ядерного иммуноокрашивания ни в гонадотропинсекретирующих аденомах гипофиза, ни в НАГ.

Анализ концентрации ядерных рецепторов тестостерона в различных морфологических типах аденом гипофиза не выявил различий в ЛГ/ФСГ-позитивных и пролактинпозитивных опухолях.

Таким образом, концентрация ядерных рецепторов тестостерона не различалась в исследованных опухолях гипофиза. Вероятно, мужские половые гормоны, в частности тестостерон, не играют ведущей роли в патогенезе аденом гипофиза.

Выводы

1. Концентрация ядерных эстрогенных рецепторов значительно выше в пролактинсекретирующих аденомах гипофиза как у женщин, так и мужчин, чем в клинически гормонально-неактивных аденомах и краниофарингиоме.

2. Концентрация ядерных рецепторов тестостерона была одинаковой во всех исследованных опухолях гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 33–35.
2. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Бюл. экспер. биол. — 2001. — Т. 131, № 4. — С. 369–372.
3. Бабичев В. Н. // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51, вып. 6. — С. 603–616.
4. Кедрова В. М., Орлова Л. В. // Современные методы в биохимии. — М., 1968. — С. 59–71.
5. Anderson J. N., Clark J. H., Peck E. J. // Biochem. J. — 1972. — Vol. 126, N 4. — P. 561–567.
6. Asa S. L., Cheng Z., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 1128–1134.
7. Arafah B. M., Wilhite B. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 986–992.
8. Asa S. L., Ezzat S. The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas. — New York, 1998.
9. Burton K. A. // Biochem. J. — 1956. — Vol. 62. — P. 315–323.
10. Caronti B., Palladini G., Calderaro C. et al. // Tumour Biol. — 1995. — Vol. 16. — P. 353–364.
11. Friend K. E., Chiou Y. K., Lopes M. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 1497–1504.
12. Gittoes N., McCabe C. J., Verhaeg J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1960–1967.
13. Grossman A., Besser G. M. // Br. Med. J. — 1985. — Vol. 290. — P. 182–184.
14. Holmgren U., Bergstrand G., Hagenfeldt K., Werner S. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1986. — Vol. 111. — P. 452–459.
15. Horvath E., Kovach K. // Am. J. Pathol. — 1984. — Vol. 117. — P. 440.
16. Hubert J. F., Thibault L., Turcotte R., Labrie F. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 48. — P. 360–366.
17. Jgnar-Trowbridge D. M., Pimentel M., Parker M. G. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 1735–1744.
18. Jaffrain-Rea M. L., Petrangeli E., Ortolani F. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 151. — P. 175–184.
19. Kovacs K., Stefaneanu L., Horvath E. et al. // Virchows Arch. (Pathol. Anat.). — 1990. — Vol. 418. — P. 439–446.
20. Kovacs K., Stefaneanu L., Ezzat S., Smith H. S. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1994. — Vol. 118. — P. 562–565.
21. Lamberts S. W. J., Verleun T., Oosterom R. // Neuroendocrinology. — 1982. — Vol. 34. — P. 339–342.
22. Lamberts S. W. J., van Koetsveld P., Verleun T. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47. — P. 3666–3671.
23. Lloyd R. V. // J. Pathol. — 1983. — Vol. 143. — P. 198–206.

24. Nakao H., Koda M., Arao M. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1989. — Vol. 120. — P. 233—238.
25. Peillon F., Vila-Porcile E., Olivier L., Racadot J. // Ann. Endocrinol. — 1970. — Vol. 31. — P. 259—270.
26. Pelletier G. // Histol. Histopathol. — 2000. — Vol. 15. — P. 1261—1270.
27. Saeger W., Schreiber S., Ludecke D. K. // Pathol. Res. Pract. — 2000. — Vol. 196. — P. 771—773.
28. Shupnik M. A., Pitt L. K., Soh A. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3965—3972.
29. Sprangers S. A., West N. B., Brenner R. M., Nethe C. L. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126. — P. 1133—1142.
30. Stefanescu L., Kovacs K., Horvath E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 83—88.
31. Stefanescu L. // Endocr. Pathol. — 1997. — Vol. 8. — P. 91—108.
32. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3621—3627.

Поступила 19.05.06

◆ ОБЗОР

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2007

УДК 616-007.21-053.2-07-08

А. В. Витебская

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

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

Рост ребенка оказывает значительное влияние на его развитие и адаптацию в современном обществе. В различные периоды жизни процесс роста зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. Нарушение развития на каком-либо из этапов жизни может приводить к задержке роста, от которой страдает до 3% взрослого и детского населения.

Каково же значение низкорослости в жизни ребенка? Зависит ли качество жизни ребенка от его роста? Эти вопросы активно дискутируются. Считается, что рост оказывает влияние на психосоциальную адаптацию как в дошкольном возрасте, так и в начальной школе, но основные эмоциональные проблемы, связанные с нарушением роста, отмечаются в юности [22]. Предполагается, что, кроме психологических особенностей, низкорослость может оказывать влияние на соматический статус ребенка и взрослого. Например, задержка роста повышает риск диареи у детей раннего возраста [34], а мужчины низкого роста имеют повышенный риск коронарной недостаточности [54].

1. Этиологическая структура низкорослости

Этиология низкорослости крайне разнообразна. При обследовании пациентов с задержкой роста дифференциальный диагноз обычно проводится с гипопитарным нанизмом, гипотиреозом, системными заболеваниями, хромосомными нарушениями, различными формами хондродисплазий, психосоциальными нарушениями и идиопатической задержкой роста. В последнее десятилетие в нашей стране основное внимание уделялось изучению вопросов этиологии, клинической картины и терапии гипопитарного нанизма [1, 5]. Однако, по данным литературы, несмотря на полноценное обследование, причина задержки роста остается неясной более чем у 80% детей с низкорослостью [50].

Идиопатическая низкорослость (ИН) — это собирательный термин, применяемый при характеристике пациентов с выраженной задержкой роста, причины которой неизвестны. ИН является диагнозом, для постановки которого необходимо исключить все другие формы низкорослости, и характеризуется задержкой роста без нарушения соотношения верхнего сегмента к нижнему. Пациенты по физическому и умственному развитию ничем, кроме роста, не отличаются от сверстников. Лабораторные показатели также соответствуют норме. Несмотря на это, их рост выходит за рамки нормальных значений (ниже 3-го перцентиля).

По клиническим и анамнестическим признакам среди детей с ИН, как правило, можно выделить пациентов с конституциональной задержкой роста и семейной низкорослостью. Некоторые авторы вместо термина "семейная низкорослость" предпочитают использовать термин "генетическая низкорослость", подчеркивая наследственный характер задержки роста и предполагаемые генетически обусловленные факторы ее развития [9].

Конституциональная задержка роста, как стало известно по результатам ретроспективных исследований, наблюдается примерно у половины детей с отставанием физического развития [33]. Такая низкорослость обычно обусловлена относительно поздними сроками наступления пубертата. Дети, вступающие в половое развитие позже других, к моменту начала пубертата имеют меньший рост, так как скорость их роста до этого момента значительно уступает. Однако рост, при котором начинается ростовой скачок, у них выше, так как они более длительное время росли до начала выработки половых гормонов. Дальнейший ростовой скачок менее интенсивен по сравнению с аналогичными показателями у детей с более ранним половым развитием. В итоге во взрослом возрасте их рост достигает средних популяционных значений [66]. В результате этого ростовая кривая максимально уда-

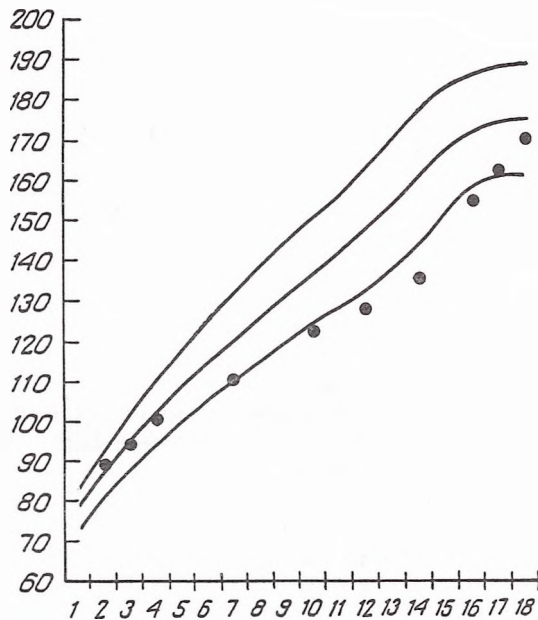


Рис. 1. Ростовая кривая при конституциональной задержке роста.

Здесь и на рис. 2: по оси ординат — рост (в см), по оси абсцисс — возраст (в годах).

ляется от 3-го перцентиля в препубертатном возрасте (9–12 лет), а к концу полового развития это отставание значительно сокращается (рис. 1). Как правило, в семейном анамнезе у подобных пациентов имеются указания на аналогичный характер развития родителей и других близких родственников. Однако в ряде случаев, когда есть члены семьи небольшого роста, эту форму бывает сложно дифференцировать с семейной низкорослостью.

При семейной низкорослости имеется наследственная предрасположенность к задержке роста. В отличие от конституциональной задержки роста отставание костного возраста либо незначительно, либо отсутствует, а индивидуальная ростовая кривая ребенка (рис. 2) расположена параллельно 3-му перцентилю [2].

Такое деление пациентов с ИН весьма условно и, к сожалению, не позволяет руководствоваться этими критериями при определении ростового прогноза.

2. Обследование пациентов с ИН

Учитывая высокую социальную значимость адаптации пациентов с ИН, необходима разработка единого методологического подхода врачей к данной проблеме. Обследование ребенка, обратившегося с жалобами на задержку роста, наряду с изучением анамнеза пациента должно включать антропометрические измерения, рентгенологические и гормональные исследования. В будущем, вероятно, в этот список будет включено и молекулярно-генетическое исследование.

Целью проводимого обследования должно быть установление диагноза — причины задержки роста у конкретного пациента, а также определение ростового прогноза. На основании полученных ре-

зультатов обследования решается вопрос о целесообразности ростостимулирующей терапии.

2. 1. *Антропометрические данные.* Измерение роста необходимо проводить по стандартной методике с использованием ростомера (стадиометра) с делениями 0,1 см. Во избежание индивидуальных погрешностей измерения необходимо проводить в раннее утреннее время, а ноги освободить от обуви и толстых носков.

При измерении роста стоя пациент стоит спиной к ростомеру; пятки вместе, касаются пластины ростомера; колени полностью разогнуты; ягодицы, лопатки и голова касаются ростомера; голова находится в положении, при котором линия, соединяющая центр слухового прохода и наружный угол глаза, параллельна полу.

При измерении роста сидя пациент сидит спиной к ростомеру на табуретке известной высоты; колени и тазобедренные суставы согнуты под прямым углом; ягодицы, лопатки и голова касаются ростомера; голова находится в положении, при котором линия, соединяющая центр слухового прохода и наружный угол глаза, параллельна полу.

Измерение должно проводиться с точностью до 0,1 см. В соответствии с принятыми правилами каждое измерение необходимо проводить трижды, после чего вычисляется среднее значение.

Критерии низкорослости для удобства применения представлены в виде перцентильных таблиц в зависимости от возраста и пола. В настоящий момент существуют 3 основные школы составления перцентильных таблиц: европейская, североамериканская и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Их объединяет один общий принцип — перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-го перцентиля). При этом европейские таблицы используют 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97-й перцентили; американские — те же, кроме 3-го и 97-го, а за нижнюю и верхнюю границы нормы приняты 5-й и 95-й перцентили. В отличие от

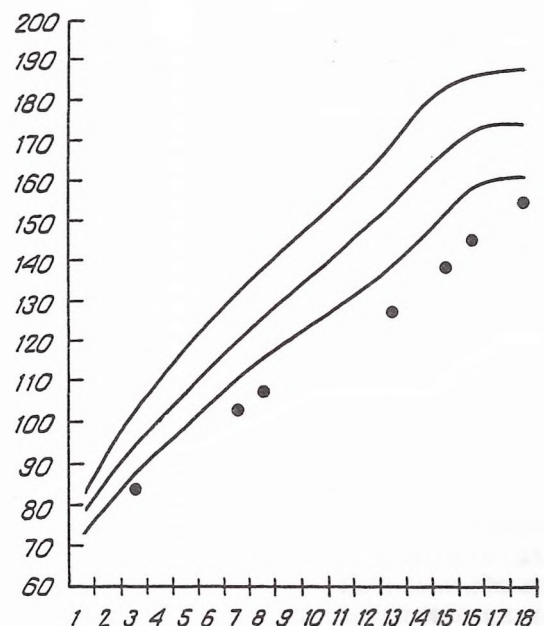


Рис. 2. Ростовая кривая при семейной низкорослости.

этого ВОЗ использует число стандартных отклонений (standard deviation score — SDS): -1, -2, -3, 0, +1, +2, +3 SDS, которые соответствуют перцентилям 0,14, 2,30, 16,00, 50,00, 84,00, 97,70 и 99,86. Эти различия обусловлены подходами к применению таблиц. В то время как в Северной Америке и Европе 94% населения находится между 3-м и 97-м перцентилями, в развивающихся странах, где применяются разработанные ВОЗ таблицы, рост многих детей соответствует значениям ниже 1-го перцентиля. С целью стандартизации в последнее время рекомендовано ориентироваться на -2 SDS, что примерно соответствует 3-му перцентилу, при этом -3 SDS сместить на уровень -2,67 SDS, что соответствует перцентилу 0,40 [19].

Кроме того, ростовые таблицы периодически подвергаются пересмотру. Например, в 2000 г. с целью приведения североамериканских таблиц в соответствие с европейскими в них были дополнительно введены 3-й и 97-й перцентили [43].

На основе общепринятых перцентильных таблиц многие государства разработали собственные стандарты, учитывающие этнические особенности. Так, например, в Саудовской Аравии применялись Гарвардские стандарты, но при популяционном исследовании выяснилось, что медиана роста для детей от 0 до 5 лет статистически значимо выше, чем в используемых стандартах [7].

В России для оценки задержки роста детей используются разработанные в 1976 г. стандарты J. M. Tanner и R. Whitehouse [68] (см. рис. 1, 2).

Для уточнения прогноза роста пациента принято использовать не только перцентильные таблицы, но и показатели целевого и предполагаемого конечного роста.

Целевой рост характеризует "семейный прогноз", он вычисляется в зависимости от роста родителей по формуле [2]

(рост отца + рост матери + 12,5)/2 (см) — для мальчиков;

(рост отца + рост матери - 12,5)/2 (см) — для девочек.

Предполагаемый конечный рост показывает прогнозируемый рост с учетом реальных показателей роста и развития ребенка на момент обследования. Его можно вычислить по таблицам N. Bayley и S. R. Pinneau [11], исходя из данных роста, хронологического и костного возраста на момент обследования.

Сравнение значений целевого и предполагаемого конечного роста позволяет уточнить семейный характер ИН (при их совпадении), а также судить о целесообразности ростоestimлирующей терапии (если предполагаемый конечный рост ниже целевого). Вычисление предполагаемого конечного роста на различных этапах терапии дает возможность также оценивать ростовой эффект.

Конечный рост достигается пациентом после закрытия зон роста. Сравнение предполагаемого конечного роста до начала терапии с конечным ростом, которого достиг пациент, позволяет проводить объективный анализ эффективности ростоestimлирующей терапии.

2. 2. Рентгенологическое обследование. Рентгенография кистей рук для определения костного воз-

раста является обязательным методом обследования пациента с ИН. Для России традиционно проведение рентгенографии одновременно обеих кистей рук, в то время как в других странах рентгенография одной левой кисти считается достаточной. Сторонники российской методики считают необходимым обращать внимание на асимметричность появления точек окостенения в конечностях, в то время как сторонники "западной школы" не учитывают данную особенность.

При выполнении рентгенограммы кисти рука укладывается ладонью вниз на горизонтальную поверхность. При подготовке к исследованию руки пациентов необходимо освобождать от украшений и предметов одежды, которые могут стать причиной артефактов. На снимке должны быть обязательно отображены все пальцы, запястье и дистальная часть костей предплечья. Радиографическая плотность снимка должна позволять визуализацию трабекул и мягких тканей конечности. Оценку рентгенограммы необходимо проводить с учетом структуры, плотности, диаметра и изогнутости костей для исключения костно-суставных дисплазий верхней конечности.

Вычисление костного возраста может проводиться по одной из традиционных методик, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Наиболее распространенным в нашей стране является метод определения костного возраста, предложенный в 1987 г. М. А. Жуковским и А. И. Бухманом [3]. Преимуществами данного метода являются его доступность, простота применения и легкость запоминания критериев, а недостатком — размытость оценки костного возраста. И преимущества, и недостатки данного метода обусловлены тем, что он основан на возрасте появления новых точек окостенения, и костный возраст представлен в виде интервалов между наиболее ранним и наиболее поздним сроком появления данной точки.

Наибольшее распространение в мире получил метод оценки костного возраста по рентгенологическому атласу W. W. Greulich и S. I. Pyle [25]. Вычисление костного возраста проводится путем сравнения конкретной рентгенограммы с возрастными эталонами в зависимости от пола. Данная методика проста в применении, но требует наличия атласа. Кроме того, она неприменима для описания рентгенограмм с неправильным порядком окостенения. В таких случаях необходимо воспользоваться более трудоемкой методикой этих же авторов [25] либо предложенной J. M. Tanner и R. Whitehouse [69]. Каждой точке окостенения в зависимости от размера и формы присваивается определенное количество баллов, костный возраст вычисляется по общей сумме в зависимости от пола пациента. Эти методы позволяют определить костный возраст с точностью до месяца [25] либо до десятих года [69], но требуют наличия специального рентгенологического атласа и значительного времени для расчетов.

Рентгенография турецкого седла у пациентов с задержкой роста является рутинным исследованием, направленным на исключение грубой патологии. Известно, что у здоровых низкорослых детей размер турецкого седла относительно нормативов

хронологического возраста значительно меньше, чем у детей с нормальным ростом, но при этом соответствует росту. У детей с дефицитом гормона роста (ГР) также отмечается статистически значимое уменьшение размеров турецкого седла относительно хронологического возраста, но это уменьшение размеров сохраняется и при сравнении со стандартами относительно роста [71]. К сожалению, данные измерения имеют лишь теоретическое значение.

Было неоднократно продемонстрировано, что объем гипофиза у детей с гипопитуитаризмом статистически значимо меньше, чем у детей с нормальной соматотропной функцией. Несмотря на это, при проведении томографии головного мозга у детей с ИН может быть выявлена гипоплазия аденогипофиза. По данным некоторых исследователей, ее частота среди детей с ИН может достигать 20–33% [52, 73].

Таким образом, стоит подчеркнуть, что у некоторых пациентов с ИН, несмотря на сохранную гормональную секрецию, при рентгенографии могут иногда выявляться уменьшенные размеры турецкого седла, а по результатам томографии — гипоплазия аденогипофиза.

2. 3. Гормональные исследования. Стимулированная секреция ГР при ИН абсолютно нормальна, что подтверждается высоким пиком уровня ГР при проведении стандартных провокационных тестов, однако возможно нарушение спонтанной секреции. Корреляция антропометрических показателей с уровнем стимулированной секреции отсутствует, а зависимость от спонтанной ночной секреции остается спорной [4]. Кроме того, описаны случаи парциальной нечувствительности к ГР [18]. Интересным является также изучение уровня ростовых факторов у детей с ИН, так как пациенты со сниженными значениями инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1) и ИРФ-связывающего белка 3 являются кандидатами для исследования патологических изменений гена рецептора ГР [23, 64].

2. 4. Молекулярно-генетические исследования. Генетические причины ИН остаются малоизученными, так как ИН представляет собой гетерогенную группу состояний, ассоциированных с различными генами, вовлеченными в процесс роста и внутриутробного развития, возможно, участвующими на разных уровнях в регуляции оси ГР/ИРФ-1. Предполагается, что ИН включает большое число заболеваний и синдромов, не диагностируемых из-за стертости симптоматики. Вероятно, дальнейшее совершенствование методов диагностики позволит уменьшить эту группу. Наиболее перспективными с этой точки зрения являются, например, дисомия 7-й отцовской хромосомы, встречающаяся при низкорослости в рамках синдрома Сильвера—Раселла, мутации гена рецептора фактора роста фибробластов 3, патология которого является причиной развития гипо- и ахондроплазии и др. [40]. К настоящему моменту доказано, что патология по крайней мере двух генов (*SHOX* и рецептора ГР) может являться причиной ИН.

Ген *SHOX* (Short stature Homeobox containing gene — ген низкорослости, содержащий гомеобокс) является причиной 1–2% случаев ИН [53, 59]. Его

патология может приводить также к развитию таких состояний, ассоциированных с низкорослостью, как синдром Шерешевского—Тернера и дисхондростеоз Лери—Вейля. Первое описание мутации гена *SHOX* у пациента с ИН совпало с идентификацией и описанием самого гена [57].

Предположения о существовании гена, влияющего на линейный рост человека, локализованного на коротком плече половых хромосом, высказывались на протяжении многих лет. Они возникли после описания и анализа ряда случаев ИН у детей с делециями короткого плеча X- и Y-хромосом [28]. Предполагаемый ген, влияющий на рост, был отнесен к псевдоаутосомному региону. Особенностью этого участка половых хромосом является его участие в кроссинговере, а следовательно, аутосомный тип наследования. Механизм действия гена *SHOX* неизвестен. Предполагается, что он принимает участие в регуляции транскрипции на ранних стадиях эмбриогенеза, приводя к задержке роста уже внутриутробно [58].

Учитывая широкую вариабельность проявлений патологии гена *SHOX* — от тяжелой задержки роста, ассоциированной с выраженными костными дисплазиями, при дисхондростеозе Лери—Вейля до абсолютно здоровых пациентов с ИН, в последнее время исследования направлены на поиск корреляции отдельных мутаций с конкретными клиническими проявлениями.

Ген рецептора ГР кодирует трансмембранный рецептор ГР. Биологически активная молекула ГР связывается с рецептором, что приводит к повышению секреции ИРФ-1, связыванию его с рецептором, митотической активности клетки, ее анаболическому ответу, а в итоге — к стимуляции роста и дифференцировки клетки.

Патология рецептора ГР является причиной развития синдрома Ларона [24], однако публикации последних лет показали, что пациенты не всегда обладают классическим фенотипом данного синдрома. К настоящему времени описаны случаи выявления патологии данного гена при ИН [23, 64] и при аутосомно-доминантной семейной низкорослости [8]. Наиболее перспективным считается поиск мутаций данного гена у низкорослых пациентов с нормальной соматотропной функцией и сниженными значениями ростовых факторов.

Гетерогенность ИН требует более внимательно-го подхода к задержке роста, особенно в семейных случаях. Плохой ростовой прогноз при описанной патологии доказывает целесообразность разработки методов ростостимулирующей терапии. Предполагается, что изучение патогенеза различных синдромов, скрывающихся под маской ИН, позволит в перспективе вести поиск новых методов лечения.

3. Ростостимулирующая терапия при ИН

Ростостимулирующая терапия ИН находится в стадии разработки. Сложность подхода обусловлена тем, что идеальный метод лечения должен не только увеличивать скорость роста ребенка во время лечения, но и не ускорять прогрессирование костного возраста. Результатом подобной терапии

должно быть значительное увеличение конечного роста пациента при отсутствии опасных для жизни побочных эффектов и относительной дешевизне лечения.

3. 1. Анаболические стероидные препараты. Анаболические стероидные препараты, обладающие выраженным ростостимулирующим эффектом, известны на протяжении нескольких десятилетий.

Основные клинические исследования анаболических стероидов в качестве ростостимулирующей терапии были связаны в 1970—1980-е годы с синтезом препаратов нового поколения, в частности оксандролона. В отличие от ранее известных препаратов эти вещества в процессе метаболизма избегали ароматизации, в результате чего предполагалось, что они не оказывают влияния на закрытие зон роста. Кроме того, они обладали меньшей андрогенной активностью [42].

Во всех работах было отмечено увеличение скорости роста в течение первых месяцев терапии, но параллельно с этим некоторыми исследователями было выявлено ускорение костного возраста, и поэтому значимых изменений SDS роста при оценке по костному возрасту выявлено не было [65]. Терапия в течение одного года не влияла на пубертатный ростовой скачок, скорость прогрессирования полового развития и конечный рост пациентов с ИН [10, 35]. Кроме того, при начале терапии в препубертатном возрасте и продолжении во время пубертата различий в скорости роста и костном возрасте по сравнению с контрольной группой обнаружено не было [49]. Было неоднократно показано, что стероидные препараты не влияли на характер секреции ГР [17].

При длительном применении анаболических стероидов было описано транзиторное подавление гонадотропинов и тестостерона [20, 32], у мальчиков отмечено временное замедление темпов увеличения объема тестикул [70]. Выявлено также атерогенное влияние терапии на липиды крови [27, 48]. При передозировках отмечалось иммуносупрессивное [51] и гепатотоксическое действие [74].

Среди побочных эффектов, описанных к настоящему моменту, особого внимания заслуживает один случай индукции раннего пубертата у 9-летнего мальчика, получавшего терапию с 6 лет в течение 22 мес. Результатом терапии явилось двукратное ускорение прогрессирования костного возраста, сохранявшееся даже после отмены препарата [21].

Следует отметить, что описания тяжелых побочных реакций на анаболические стероиды единичны и, как правило, связаны с намеренной передозировкой препаратами. Кроме этого, большинство упомянутых нежелательных реакций были обратимы и купировались самостоятельно после отмены препарата. Таким образом, многолетний опыт применения анаболических стероидов свидетельствует об относительной безопасности их назначения в стандартных дозах. Но, несмотря на увеличение скорости роста на фоне приема препаратов, значительное влияние подобной терапии на конечный рост не доказано.

3. 2. Гормон роста. Терапия генно-инженерным рекомбинантным ГР человека показала свою высо-

кую эффективность при задержке роста, обусловленной соматотропной недостаточностью. Наличия с середины 1980-х годов проводились работы по исследованию эффективности применения ГР при выраженных формах задержки роста с сохраненной соматотропной функцией, относящихся к группе ИН [56].

Влияние терапии ГР на скорость роста бесспорно. Общеизвестно, что терапия ГР увеличивает скорость роста в первые годы терапии [26, 30], причем в 1-й год больше, чем во 2-й, а во 2-й больше, чем в 3-й [44].

Кроме того, индивидуальный ответ на терапию ГР весьма вариабелен. Для стандартизации ростовых показателей ведется разработка моделей, позволяющих предсказывать ожидаемый ростовой скачок. Для этого требуется использование большого числа анамнестических и антропометрических показателей, таких как масса и длина тела при рождении, рост родителей, возраст и рост пациента, уровни ГР и ростовых факторов и др. Среди биохимических показателей наилучшим предиктором эффективности терапии является уровень ИРФ-1 в первые месяцы лечения [38]. Применение таких показателей, как спонтанная ночная секреция ГР и пик стимулированной секреции, спорно [63, 72].

Влияние терапии ГР на ускорение прогрессирования костного возраста также необходимо учитывать для ростового прогноза. По результатам нескольких исследований терапия ГР способствовала подобному ускорению, что в итоге приводило к более ранним срокам наступления полового развития [39, 41, 67]. Известно, что ранний пубертат может приводить к снижению конечного роста, что наглядно продемонстрировано на примере детей с преждевременным половым развитием. В противоположность этому мальчики с поздней инициацией полового развития при гипогонадизме вырастают относительно высокими [14]. Однако существуют также работы, опровергающие влияние терапии ГР на ускорение костного возраста. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором принимали участие только девочки, было показано отсутствие влияния терапии ГР на прогрессию костного возраста и сроки наступления полового развития [47]. Возможно, противоречивость результатов исследований обусловлена различиями в дозе ГР. Так, в одной из последних работ, показавших наряду с увеличением скорости роста ускорение костного возраста, изучалось влияние высоких доз ГР, в 2—3 раза превышающих общепринятые [39].

Влияние терапии ГР на конечный рост неоднозначно. Большинство работ, проведенных до 1997 г., демонстрировали незначительное увеличение конечного роста — на 3—5 см [12, 26, 29, 46, 60, 77, 79]. В более поздних исследованиях было отмечено более выраженное изменение — на 7 см [15, 31, 47]. Для подобной вариабельности результатов терапии существует несколько причин.

Во-первых, ИН является гетерогенной группой, включающей пациентов с семейной низкорослостью, отставание роста у которых соответствует семейному целевому росту, а также детей с другими

формами и причинами низкорослости. Время наступления и скорость прогрессирования полового развития у этих детей могут отличаться, поэтому соотношение целевого и предполагаемого конечного роста в этих группах различно.

Во-вторых, в работах исследовалось влияние различных доз ГР, а зависимость ростового эффекта от дозы ГР считается доказанной [76]. Кроме того, исследования значительно различались по срокам терапии ГР. В большинстве работ изучалось влияние терапии, начатой в допубертатном возрасте, однако существуют исследования, не принимавшие во внимание стадии пубертата [79] либо намеренно изучавшие конечный рост как результат терапии ГР в процессе полового развития [55].

В-третьих, большинство ранних исследований были нерандомизированными и неконтролируемыми [12, 26, 29, 46, 60, 75, 79]. В более поздних работах в качестве "исторического контроля" использовались результаты наблюдения пациентов за предыдущие годы [15, 31, 47]. Однако в проведении подобных сравнений невозможно избежать влияния посторонних факторов, так как скорость роста детей может отличаться в зависимости от года рождения и факторов, повлиявших на выбор терапии.

В-четвертых, в большинстве публикаций учитываются не все пациенты, принимавшие участие в исследовании, а лишь те, кто достиг конечного роста. При этом не анализируются причины "отсева" пациентов.

Выбор дозы ГР при терапии ИН является одним из ключевых вопросов. В проанализированных опубликованных исследованиях изучалось влияние различных доз. В исследовании, где отмечено наибольшее изменение конечного роста у детей с ИН на фоне терапии ГР, была показана прямая зависимость прибавки конечного роста от увеличения дозы. В работе, продемонстрировавшей такую зависимость, сравнивались пациенты, получавшие 14 МЕ (4,6 мг)/м², 18 МЕ (6 мг)/м² и 27 МЕ (9 мг)/м² в неделю. Ростовой ответ детей в препубертатном возрасте на дозу 27 МЕ/м² в неделю был значительно лучше (6,9 см), чем при других режимах терапии (2,8 см) [76].

Учитывая этот опыт, стоит отдать предпочтение более высоким дозам ГР. Однако в другом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что в ответ на терапию ГР в очень высокой дозе — 6,0 МЕ (2,0 мг)/м² в сутки, что соответствует 42,0 МЕ (14 мг)/м² в неделю, ускорялось прогрессирование костного возраста. И как следствие этого пациенты, получавшие лечение ГР, вступили в пубертат в значительно более ранние сроки по сравнению с группой контроля [39]. Ради справедливости стоит отметить, что пациенты, наблюдавшиеся в данном исследовании, пока не достигли конечного роста, поэтому выводы об отсутствии положительного влияния очень высоких доз ГР на конечный рост детей с ИН делать преждевременно.

Длительность терапии ГР при ИН также оказывает значительное влияние на результат. Терапия ГР обычно начинается до начала полового развития и продолжается до достижения пациентом ко-

нечного роста. Существуют работы, подтверждающие наибольшую эффективность терапии ГР до пубертата [36, 45], строгую корреляцию между ростом в момент наступления полового развития и конечным ростом [13, 62].

Влияние терапии ГР в период пубертата на конечный рост не считается доказанным. К сожалению, этому вопросу уделяется незаслуженно мало внимания. В большинстве работ, анализировавших влияние ГР на пубертатный ростовой скачок, терапия начиналась в допубертатном возрасте, а следовательно, ее влияние к моменту наступления полового развития нивелировалось. В таких исследованиях пубертатный ростовой скачок у пациентов на терапии ГР не отличался от группы контроля [61]. В одной из работ, изучавших влияние комбинированной терапии ГР и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона, в качестве группы контроля рассматривались девочки, получавшие монотерапию ГР с момента вступления в пубертат. Терапия продолжалась до достижения ими конечного роста. В результате у девочек, получавших монотерапию ГР, было отмечено увеличение конечного роста на 4–6 см по сравнению с предполагаемым [55]. Однако недостатком данного примера является отсутствие сравнения с группой аналогичных пациентов без терапии.

Принимая во внимание все приведенные выше результаты исследований, а также высокую стоимость лечения, необходимо ответить на вопрос: как долго должно продолжаться лечение пациентов и возможна ли отмена терапии ГР до достижения конечного роста? К сожалению, после отмены ежедневной терапии ГР у пациентов с ИН отмечается выраженное падение скорости роста до показателей, более низких, чем до начала терапии [6, 16, 44]. Такое снижение скорости роста зависит от длительности предшествовавшей терапии и не зависит от дозы. Например, после прекращения терапии, длившейся около 30 мес, снижение скорости отмечалось на протяжении 18 мес [44].

Интересно, что подобное снижение скорости роста никак не связано с подавлением секреции ГР. Как во время увеличения скорости роста на фоне терапии, так и при ее снижении при прекращении терапии уровни ГР и ростовых факторов остаются в пределах нормы [44]. Более того, ритм секреции ГР сохраняется даже при длительной терапии [78]. Вероятно, толерантность может развиваться в органах-мишенях в ответ на нефизиологический фармакокинетический профиль ГР в крови.

Для преодоления синдрома отмены ГР в одной из клинических работ был предложен альтернативный режим приема ГР — через день, так как при таком режиме физиологическая секреция сохраняется, что, вероятно, должно помочь избежать последующего снижения скорости роста. В рандомизированном исследовании было показано, что на протяжении 2 лет скорость роста при назначении терапии ГР с ежедневным режимом введения не отличалась от таковой при введении ГР через день в той же недельной дозе. При отмене терапии отмечалось выраженное снижение скорости роста в обеих группах, причем в группе с альтернативным режимом введения она снизилась до исходных зна-

чений, а при традиционном режиме — значительно ниже. Нормализация скорости роста в этой группе была отмечена лишь к концу 2-го года после прекращения терапии. Как результат этого, средняя скорость роста за 4 года была статистически значимо выше в группе с введением ГР через день, что отразилось на увеличении предполагаемого конечного роста [44].

Данное исследование с альтернативным режимом введения ГР является уникальным и пока не было воспроизведено другими исследователями. Кроме того, у пациентов, принимавших участие в этой работе, еще открыты зоны роста, поэтому анализ влияния подобного режима терапии на конечный рост пока невозможен.

Современные взгляды на терапию ГР при ИН, как было продемонстрировано, весьма противоречивы. Это обусловлено незначительным мировым опытом применения ГР у детей с этой патологией. Рандомизированные исследования, позволяющие объективно оценить эффективность подобной терапии при ИН, крайне малочисленны. Так как исследования проводились преимущественно в последние годы, не все пациенты, принимавшие в них участие, достигли конечного роста, а следовательно, выводы являются предварительными. Несмотря на это, стоит отметить формирование нескольких тенденций применения ГР у детей с ИН.

Во-первых, большинство авторов считают необходимым начало терапии ГР до наступления полового развития. При необходимости назначения ростостимулирующей терапии в период пубертата перспективным считается применение ГР в сочетании с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона [37, 55, 77].

Во-вторых, в последние годы наиболее широко применяются высокие дозы ГР. Однако вопрос об ускорении прогрессирования костного возраста на фоне применения очень высоких доз ГР требует дальнейшего изучения.

В-третьих, учитывая резкое снижение скорости роста после отмены терапии ГР, большинство авторов рекомендуют продолжение терапии до достижения пациентами конечного роста. Существующие на настоящий момент попытки удешевления терапии ГР путем разработки новых альтернативных режимов введения требуют дальнейшего изучения.

В данном обзоре продемонстрирована широкая вариабельность результатов опубликованных исследований и предпринята попытка проанализировать причины, повлиявшие на результаты ростостимулирующей терапии. Однако показатели эффективности применения ГР у конкретных пациентов могут различаться в еще большей степени, что требует индивидуального подхода к каждому случаю назначения препаратов ГР пациентам с ИН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волеводз Н. Н. Состояние соматотропной функции гипофиза у детей с гипопитарным нанизмом и идиопатической низкорослостью: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
2. Дедов И. И., Тольпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
3. Жуковский М. А. Детская эндокринология: Руководство для врачей. — М., 1995.
4. Солтаханов Э. М. Семейная низкорослость: патогенез, оптимизация методов диагностики и лечения: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
5. Фофанова О. В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
6. Ackland F. M., Jones J., Buckler J. M. // Acta Paediatr. Scand. — 1990. — Suppl. 366. — P. 32–37.
7. Al-Mazrou Y., al-Amood M. M., Khoja T. et al. // J. Trop. Pediatr. — 2000. — Vol. 46, N 4. — P. 212–218.
8. Ayling R. M., Ross R., Towner P. et al. // Nat. Genet. — 1997. — Vol. 16. — P. 13–14.
9. Basic and Clinical Endocrinology / Eds F. S. Greenspan, G. J. Stewler. — 5-th Ed. — Stanford, 1997.
10. Bassi F., Neri A. S., Gheri R. G. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16, N 2. — P. 133–137.
11. Bayley N., Pinneau S. R. // J. Pediatr. — 1952. — Vol. 40. — P. 432–441.
12. Bierich J. R., Nolte K., Drews K., Brugmann G. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1992. — Vol. 127. — P. 392–396.
13. Bourguignon J. P., Vandeweghe M., Vanderschueren-Lodeweyckx M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 63. — P. 376–382.
14. Bourguignon J. P. // Endocr. Rev. — 1988. — Vol. 9. — P. 467–488.
15. Buchlis J. G., Irizarry L., Crotzer B. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1075–1079.
16. Chanoine J. P., Vanderschueren-Lodeweyckx M., Maes M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 1269–1275.
17. Clayton P. E., Shalet S. M., Price D. A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1988. — Vol. 29, N 2. — P. 123–130.
18. Clayton P. E., Freeth J. S., Normann M. R. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50. — P. 275–283.
19. Cole T. J. // Br. Med. J. — 1994. — Vol. 308. — P. 641–642.
20. Crowne E. C., Wallace W. H., Moore C. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1997. — Vol. 46, N 2. — P. 209–216.
21. Doeker B., Muller-Michaels J., Andler W. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 50, N 1. — P. 46–48.
22. Downie A. B., Mulligan J., Stratford R. J. et al. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314, N 7074. — P. 97–100.
23. Goddard A. D., Covello R., Luoh S. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1093–1098.
24. Godowski P. J., Leung D. W., Meacham L. R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1989. — Vol. 86. — P. 8083–8087.
25. Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic Atlas of Skeleton Development of the Hand and the Wrist. — 2-nd Ed. — Stanford, 1979.
26. Guyda H. J. // Clin. Pediatr. Endocrinol. — 1996. — Vol. 5. — Suppl. 7. — P. 11–18.
27. Hara T., Miller J. P., Gotto A. M. Jr. et al. // Artery. — 1981. — Vol. 9, N 5. — P. 328–341.
28. Henke A., Wapenaar M., van Ommen G.-J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1991. — Vol. 49. — P. 811–819.
29. Hindmarsh P. C., Brook C. G. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 13–16.
30. Hintz R. L. // Horm. Res. — 1996. — Vol. 46. — P. 208–214.
31. Hintz R. L., Attie K. M., Baptista J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 502–507.
32. Hopwood N. J., Kelch R. P., Zipf W. B. et al. // J. Pediatr. — 1979. — Vol. 94, N 4. — P. 657–662.
33. Horner J. M., Thorsson A. V., Hintz R. L. // Pediatrics. — 1978. — Vol. 62, N 4. — P. 529–534.
34. Ibrahim M. M., Wall S., Persson L. A. // Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. — 1998. — Vol. 18, N 2. — P. 145–154.
35. Joss E. E., Schmidt H. A., Zuppinger K. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69, N 6. — P. 1109–1115.
36. Kamp G. A., Wit J. M. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 67–72.
37. Kamp G. A., Mul D., Waelkens J. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 7. — P. 2969–2975.
38. Kamp G. A., Zwinderman A. H., Van Doorn J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 57, N 3. — P. 315–325.
39. Kamp G. A., Waelkens J. J., de Muinck Keizer-Schrama S. M. et al. // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. 215–220.

40. Kant S. G., Wit J. M., Breuning M. H. // *Horm. Res.* — 2003. — Vol. 60, N 4. — P. 157–165.
41. Kawai M., Momoi T., Yorifuji T. et al. // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 130. — P. 205–209.
42. Kelley V. C., Ruvacaba R. H. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 11, N 1. — P. 25–39.
43. Kuczmarski R. J., Ogden C. L., Grummer-Strawn L. M. et al. // *Adv. Data.* — 2000. — Vol. 8, N 314. — P. 1–27.
44. Lampit M., Hochberg Z. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 8. — P. 3573–3577.
45. Lesage C., Walker J., Landier F. et al. // *J. Pediatr.* — 1991. — Vol. 119. — P. 29–34.
46. Loche S., Cambiaso P., Setzu S. et al. // *J. Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 196–200.
47. McCaughey E. S., Mulligan J., Voss L. D. et al. // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 940–944.
48. Malmendier C. L., van den Bergen C. J., Emplitt G. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 18, N 1. — P. 42–53.
49. Marti-Henneberg C., Niiranen A. K., Rappaport R. // *J. Pediatr.* — 1975. — Vol. 86, N 5. — P. 783–788.
50. Marttila P., Stene M. // *Esoterix Endocrinology.* — 2001. — P. 1–10.
51. Mendenhall C. L., Grossman C. J., Roselle G. A. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1990. — Vol. 37, N 1. — P. 71–76.
52. Nagel B. H. P., Palmbach M., Petersen D. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156. — P. 758–763.
53. Ogata T. // *Growth Horm. IGF Res.* — 1999. — Vol. 9. — Suppl. B. — P. 53–57 (Discussion P. 57–58).
54. Parker D. R., Lapane T. M., Lasater T. M. et al. // *Int. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 27, N 6. — P. 970–975.
55. Pasquino A. M., Pucarelli L., Roggini M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 619–622.
56. Ranke M. B. // *Horm. Res.* — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. 64–66.
57. Rao E., Weiss B., Fukami M. et al. // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 100. — P. 236–239.
58. Rao E., Blanshke R. J., Maschini A. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 15, N 26. — P. 3083–3091.
59. Rappold G. A., Fukami M., Niesler B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1384–1388.
60. Rekers-Mombarg L. T., Massa G. G., Wit J. M. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 681.
61. Rekers-Mombarg L. T., Kamp G. A., Massa G. G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 611–622.
62. Rikken B., Massa G. G., Wit J. M. // *Horm. Res.* — 1995. — Vol. 43. — P. 135–137.
63. Rogol A. D., Blethen S. L., Sy J. P. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2003. — Vol. 58, N 2. — P. 229–237.
64. Sanchez J. E., Perera E., Baumbach L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 4079–4083.
65. Stanhope R., Brook C. G. // *Arch. Dis. Childh.* — 1985. — Vol. 60, N 4. — P. 379–381.
66. Stanhope R., Preece M. A., Grant D. B. et al. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1988. — Suppl. 347. — P. 30–37.
67. Stanhope R., Albanese A., Hindmarsh P. et al. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38. — Suppl. 1. — P. 9–13.
68. Tanner J. M., Whitehouse R. // *Arch. Dis. Childh.* — 1976. — Vol. 51. — P. 170–179.
69. Tanner J. M., Whitehouse R. H., Cameron N. et al. // *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height.* — 2nd Ed. — London, 1985.
70. Thompson C. G., Cummings C. E., Ruvalcaba R. H. // *Andrologia.* — 1991. — Vol. 23, N 2. — P. 163–165.
71. Underwood L. E., Van Wyk J. J. // *Williams Textbook of Endocrinology* / Eds J. D. Wilson, D. W. Foster. — 8th Ed. — Philadelphia, 1992. — P. 1079–1138.
72. Van den Broeck J., Arends N., Hokken-Koelega A. // *Horm. Res.* — 2000. — Vol. 53, N 6. — P. 267–273.
73. Vanelli S., Avataneo T., Benso L. et al. // *Acta Paediatr. Scand.* — 1993. — Vol. 82. — P. 155–161.
74. Winwood P. J., Robertson D. A., Wright R. // *Postgrad. Med. J.* — 1990. — Vol. 66, N 780. — P. 860–865.
75. Wit J. M., Boersma B., de Muinck Keizer-Schrama S. M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1995. — Vol. 42. — P. 365–372.
76. Wit J. M., Rekers-Mombarg L. T. M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 604–611.
77. Wit J. M., Balen H. V., Kamp G. A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — Suppl. 1. — P. S41–S45.
78. Wu R. H., St. Louis Y., DiMartino-Nardi J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70. — P. 1612–1615.
79. Zadik Z., Mira U., Landau H. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — P. 150–155.

Поступила 30.11.05

◆ РЕЦЕНЗИЯ

© С. А. АБУСУЕВ, 2007

УДК 616.441-02:574.2(049.32)

В. В. Фадеев. **Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита.** — М., 2005. — 240 с.

В издательском доме "Видар" в 2005 г. вышла из печати монография доктора медицинских наук, доцента кафедры эндокринологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова В. В. Фадеева "Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита".

Монография, посвященная одному из важнейших разделов эндокринологии — тиреоидологии, написана на основе собственных материалов автора, накопленных в процессе работы над докторской диссертацией, и во многом отражает личные взгляды автора.

Книга состоит из 8 глав, заключения и приложений.

В 1-й главе рассматриваются общие особенности развития йоддефицитных тиреопатий в регионе легкого йоддефицита. В. В. Фадеев приводит убедительные данные о связи структуры йоддефицитных заболеваний со степенью тяжести йоддефицита. Автор излагает свои взгляды также на связь аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) с йоддефицитом.

2-я глава посвящена "клинической эпидемиологии заболеваний щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита". Следует заметить, что это одна из интереснейших глав монографии; в ней автор дает глубокий анализ собственных материалов, полученных на территории Москвы и Московской области. Известно, что заболевания ЩЖ распространены преимуще-

ственно среди женщин. В связи с этим автор уделяет значительное внимание особенностям клинической эпидемиологии заболеваний ЩЖ среди женщин репродуктивного возраста. При этом затрагиваются такие аспекты проблемы, как связь функции ЩЖ с общими закономерностями ее изменений, носительством антител, формированием зоба и узловых образований. Какой бы аспект проблемы не поднимался, автор проводит как бы ревизию существующих установок и приходит к выводам, порою прямо противоположным устоявшимся взглядам. Интересен подраздел этой главы "Патология щитовидной железы и основные соматические заболевания", в котором не только эндокринолог, но и врач общей практики найдет весьма нужные для своей практики сведения. Особую ценность представляет и другой подраздел главы "По данным аутопсийных исследований". Возможно, это единственная за последнее десятилетие публикация, которая основана на таком большом аутопсийном материале (629 аутопсий). С интересом читается также подраздел данной главы "Этиологическая структура узлового зоба по данным цитологического исследования".

В 3-й главе рассматривается проблема тиреотоксикоза. Автор дает глубокий анализ патогенетических механизмов развития болезни Грейвса, многоузлового токсического зоба (функциональной автономии). Только перечень разделов этой главы дает представление о затронутых проблемах: "Антитела к рецеп-

тору ТТГ в дифференциальной диагностике токсического зоба", "Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба", "Терапия радиоактивным йодом 131 ". Каждый раздел написан на основе глубокого анализа собственного материала, что дает автору возможность пересмотреть многие общепринятые постулаты. Так, на основе собственных данных и данных литературы автор приходит к выводу о том, что "проведение субтотальных резекций щитовидной железы по поводу болезни Грейвса логически (исходя из патогенеза заболевания) и практически не обосновано". Или другой вывод — "в любом возрасте, включая детей, терапия йодом 131 является наиболее безопасным и экономичным рациональным методом лечения".

В 4-й главе "Патоморфоз йоддефицитной патологии щитовидной железы" автор излагает основы концепции патоморфологии йоддефицитной патологии ЩЖ. Есть основания полагать, что в руководства и учебники по эндокринологии войдут положения автора о 4 основных этапах "естественного патоморфоза йоддефицитного зоба":

- 1) диффузное увеличение щитовидной железы;
- 2) формирование узлового и многоузлового эутиреоидного зоба;
- 3) формирование функциональной автономии узлов;
- 4) узловой и многоузловой токсический зоб.

5-я глава монографии посвящена гипотиреозу. Еще в начале монографии на основе собственных данных В. В. Фадеев делает вывод о том, что "легкий йодный дефицит сам по себе не может являться причиной гипотиреоза у взрослых". Мы, работая в зоне эндемии среднего и тяжелого йоддефицита, полагаем, что гипотиреоз как исход только эндемического зоба сомнителен и при средней тяжести йодного дефицита. Гипотиреоз почти всегда указывает на наличие сочетанной патологии ЩЖ, аутоиммунного тиреоидита или тяжелых форм йоддефицита. Для клиницистов большой интерес представляют материалы работы о показателях обмена веществ и состоянии органов и систем на фоне разных режимов лечения.

В 6-й главе "Аутоиммунный тиреоидит в регионе легкого йодного дефицита: физиологические дозы йода у носителей АТ-ТПО" автор приводит материалы по проблеме влияния йода на развитие и прогрессирование аутоиммунной патологии ЩЖ. Данные автора подтверждают мнение тех исследователей, которые считали и считают, что "физиологические дозы йода не оказывают существенного влияния на развитие и прогрессирование аутоиммунного тиреоидита у носителей АТ-ТПО".

Интересна и чрезвычайно важна 7-я глава "Заболевания щитовидной железы во время беременности". В связи с тем что патология ЩЖ наблюдается в основном у женщин репродуктивного возраста, важно знать тактику лечения этого контингента больных. В. В. Фадеев приводит интересные материалы о функ-

циональном состоянии и динамике объема ЩЖ у беременных женщин с зобом и без него в условиях легкого йодного дефицита. Автор дает четкие рекомендации по лечению больных с заболеваниями ЩЖ во время беременности. Учитывая собственные наблюдения за больными с тиреотоксикозом, мы полностью согласны с мнением В. В. Фадеева о том, что "соблюдение принятых принципов тиреостатической терапии во время беременности не сопровождается значительным риском для развития плода" и что "этот риск в клинической практике часто увеличивается". Данная глава интересна не только для эндокринологов, но и для акушеров-гинекологов, и могла бы быть издана как отдельное методическое руководство.

В 8-й главе дается описание классификации заболеваний ЩЖ. В. В. Фадеев вместе с акад. РАН и РАМН И. И. Дедовым и членом-корр. РАМН Г. Л. Мельниченко внесли значительный вклад в разработку общих классификаций ЩЖ. В данной монографии автор излагает оригинальную собственную "этиологическую классификацию" заболеваний ЩЖ. Данная классификация, несмотря на свою дискуссионность, имеет право на существование, хотя трудно согласиться с автором, когда в этиологическую классификацию он включает "коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб".

В заключении автор подводит итоги всего материала и делает краткие выводы по затронутым проблемам.

В целом монография В. В. Фадеева "Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита" является крупным вкладом в изучение тиреоидологии. Какой бы раздел проблемы не рассматривался, у автора есть свой взгляд, основанный на собственных материалах. Данные автора достаточно убедительны для читателя. Уверен, что монография станет настольной книгой для эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов, акушеров-гинекологов и других смежных специалистов.

Как и в любом серьезном исследовании есть положения, которые кажутся спорными. Например, трудно согласиться с мнением автора, когда он утверждает, что "в целом широкое использование УЗИ щитовидной железы для обследования лиц пожилого возраста следует признать нерациональным". Из всех названий болезни автор отдает предпочтение термину "болезнь Грейвса", несмотря на рекомендации ВОЗ отойти от названий болезней по фамилии автора и стремиться к названиям, отражающим сущность болезни.

По нашему мнению, книга В. В. Фадеева является одной из лучших монографий, изданных в последние годы по проблеме тиреоидологии, и представляет большой интерес как для ученых, так и для работников практического здравоохранения.

С. А. Абусуев (Махачкала)

◆ ЮБИЛЕЙ

УДК 616.43:92 Марова

МАРОВА ЕВГЕНИЯ ИВАНОВНА
(к 75-летию со дня рождения)

Исполнилось 75 лет со дня рождения и 50 лет медицинской деятельности выдающегося российского эндокринолога, профессора, доктора медицинских наук, лауреата Государственной премии РФ Евгении Ивановны Маровой.

Евгения Ивановна Марова родилась в Москве 17 сентября 1931 г. Выпускница I ММИ им. И. М. Сеченова, она 4 года работала участковым терапевтом. В 1961—1963 гг. училась в ординатуре по специальности эндокринология в Центральном институте усовершенствования врачей под руководством профессоров Е. А. Васюковой, Н. Т. Старковой, В. Р. Клячко, которых считает своими учителями. После окончания ординатуры с 1963 г. по настоящее время работает в ГУ Эндокринологический научный центр РАМН (ЭНЦ РАМН; до 1989 г. Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов, а до 1992 г. Всесоюзный эндокринологический центр АМН СССР). В ЭНЦ РАМН Е. И. Марова прошла путь от научного сотрудника (младшего, затем старшего) до заведующей отделением нейроэндокринологии (1989—2005) и директора Института клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН (1989—2002), в настоящее время работает главным научным сотрудником отделения нейроэндокринологии и остеопатий.

Основным направлением научной деятельности Е. И. Маровой на протяжении более чем четырех десятилетий является клиническая нейроэндокринология. В 1967 г. она защитила кандидатскую диссертацию, изучив функциональное состояние коры надпочечников при болезни Иценко—Кушинга. С этого времени Евгения Ивановна является безусловным лидером и экспертом по проблемам гиперкортицизма. Одновременно Е. И. Марова исследует эффективность лечения акромегалии и гиперпролактинемии, изучает патогенез кортикотропином, соматотропином. В 1984 г. Е. И. Маровой вместе с группой ученых-физиков присвоена Государственная премия СССР за разработку и внедрение в клиническую практику высокоэффективного метода лечения опухолей гипофиза — радиотерапии пуч-

ком протонов. В 1992 г. Е. И. Марова защитила докторскую диссертацию, обобщив огромный опыт, положенный в результате изучения патогенеза, диагностики и лечения болезни Иценко—Кушинга. Возглавляемое Е. И. Маровой специализированное отделение нейроэндокринологии, которое было создано в 1989 г., является единственным в России, в нем оказывается помощь наиболее сложным пациентам из всех регионов России. Под руководством Е. И. Маровой разработаны оптимальные алгоритмы диагностики и лечения таких тяжелых заболеваний нейроэндокринной системы, как болезнь Иценко—Кушинга, акромегалия, синдром гиперпролактинемии, гипопитуитаризм и др. Усовершенствованы топическая и гормональная диагностика опухолей гипофиза с использованием магнитно-резонансной томографии, функциональных тестов и маркеров гипоталамо-гипофизарной системы. Внедрены в клиническую практику уникальные методы лечения опухолей гипофиза (облучение протонным пучком, лечение агонистами дофамина и аналогами сандостатина наряду с применением трансфеноидальной аденэктомии). Создана единая система диагностики, лечения, гормонально-метаболической послеоперационной коррекции, реабилитации и мониторинга пациентов с аденомией гипофиза. Проводятся иммуногистохимические исследования удаленных опухолей гипофиза для прогностической оценки рецидива заболевания или продолженного роста опухоли.

Одной из сфер научных интересов Е. И. Маровой являются метаболические остеопатии, проблемы вторичного остеопороза при различных эндокринных заболеваниях. Большой вклад внесен в изучение патогенеза и лечения стероидного остеопороза. Под руководством Е. И. Маровой совершенствовались и внедрялись в клиническую практику новые методы диагностики и лечения остеопенического синдрома при эндокринопатиях. Е. И. Марова и ее сотрудники участвуют во многих международных исследованиях, посвященных изучению эффективности препаратов для лечения и профилактики остеопороза.

Проф. Е. И. Марова — автор более 250 научных работ, в том числе монографий, методических пособий для врачей; ею подготовлено более 20 кандидатов медицинских наук, докторов медицинских наук.

С 1976 по 1991 г. Е. И. Марова была главным внештатным эндокринологом Минздрава РСФСР и председателем Российского общества эндокринологов, а с 1992 г. она вице-президент Российской ассоциации эндокринологов. В течение 30 лет оказывает методическую и консультативную помощь главным эндокринологам, заведующим кафедрами и курсами эндокринологии из всех регионов России, многие из них считают себя учениками Е. И. Маровой. Много лет Е. И. Марова была заместителем главного редактора журнала "Проблемы эндокринологии", а с 1998 г. — бессменный главный редактор журнала "Остеопороз и остеопатия".

Юбилей Е. И. Марова встречает в расцвете творческих сил, свое предназначение она видит в оказании квалифицированной помощи пациентам, воспитании нового поколения врачей и научных работников, пропагандировании знаний по нейроэндокринологии и остеопатиям среди медицинских работников.

Сотрудники, коллеги и друзья Е. М. Маровой искренне поздравляют ее с юбилеем желают здоровья и дальнейших творческих успехов.