

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2.2007

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](mailto:meditsina@mtu-net.ru)  
WWW страница: [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru)

Зав. редакцией *Т. А. Кравченко*  
Научные редакторы *М. Б. Анциферов,*  
*Ю. М. Кеда, В. В. Фадеев*

#### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. 8-499-766-05-60

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

Редактор *О. Н. Красникова*  
Переводчик *Т. А. Четкина*  
Художественный редактор *М. Б. Белякова*  
Корректор *В. С. Смирнова*

Сдано в набор 14.12.2006.  
Подписано в печать 30.01.2007.  
Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>4</sub>  
Печать офсетная  
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.  
Усл. печ. л. 7,35.  
Усл. кр.-отт. 10,78.  
Уч.-изд. л. 9,40.  
Заказ 91.

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. № 2. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"МЕДИЦИНА"», 2007

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 53

март—апрель

2 • 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.  
КАНДРОП 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)

ФГУ ЭНЦ  
РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ  
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА

г. Москва, 117 030,  
ул. Дм. Ульянова, д. 11

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Обзоры

- Ветшев П. С., Карпова О. Ю., Салиба М. Б.* "Ахиллесова пята" в хирургии щитовидной железы . . . . . 3
- Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А.* Влияние манифестного и субклинического тиреотоксикоза на костную систему взрослых . . . . . 9
- Григорян О. Р., Ужегова Ж. А., Андреева Е. Н.* Роль эндогенных половых стероидов в генезе предраковых заболеваний и рака шейки матки при эндокринопатиях . . . . . 15
- Габибов А. Г., Пономаренко Н. А., Воробьев И. И., Байрамашвили Д. И., Кнорре В. Д., Шустер А. М., Мартыанов В. А., Крылов И. К., Бурмистров В. А., Дедов И. И., Мирошников А. И.* Перспективы создания отечественных генно-инженерных препаратов для медицины. Растан — первый отечественный рекомбинантный гормон роста человека . . . . . 19
- Щербачева Л. Н., Ширяева Т. Ю., Сунцов Ю. И., Куряева Т. Л.* Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность . . . . . 24
- Мазурина Н. К.* Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете . . . . . 29
- Бондарь И. А., Климонтов В. В.* Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии . . . . . 34

### Клиническая эндокринология

- Дедов И. И., Ширяева Т. Ю., Фофанова О. В., Безлепкина О. Б., Нагаева Е. В., Мишарин А. В., Петеркова В. А.* Изучение эффективности и безопасности применения препарата Растан® у детей с дефицитом гормона роста и синдромом Шерешевского—Тернера . . . . . 40
- Древал А. В., Цыб А. Ф., Нечаева О. А., Комердус И. В., Дроздовский Б. Я., Гарбузов П. И., Гусева Т. Н.* Эффективность лечения диффузного токсического зоба в зависимости от расчетной терапевтической активности радиоактивного йода . . . . . 45
- Аметов А. С., Белоножжина Е. С., Паалюченко И. И., Басов А. А.* Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты . . . . . 49

### Reviews

- Vetshev P. S., Karpova O. Yu., Saliba M. B.* "Achilles' heel" in thyroid surgery . . . . . 3
- Belaya Zh. Ye., Rozhinskaya L. Ya., Melnichenko G. A.* Influence of clinical and subclinical thyrotoxicosis on the adult skeletal system . . . . . 9
- Grigoryan O. R., Uzhegova Zh. A., Andreyeva Ye. N.* Role of endogenous sex steroids in the genesis of precancers and cancer of the cervix uteri in endocrine diseases . . . . . 15
- Gabibov A. G., Ponomarenko N. A., Vorobyev I. I., Bairamashvili D. I., Knorre V. D., Shuster A. M., Martyanov V. A., Krylov I. K., Burmistrov V. A., Dedov I. I., Miroshnikov A. I.* Prospects for designing Russian gene engineering agents for medicine. Rastan is the first Russian recombinant human growth hormone . . . . . 19
- Shcherbacheva L. N., Shiryaeva T. Yu., Suntsov Yu. I., Kurayeva T. L.* Type 1 diabetes in children: Prevalence, morbidity and mortality in the Russian Federation . . . . . 24
- Mazurina N. K.* Hypothalamo-pituitary-adrenal axis disorders in diabetes . . . . . 29
- Bondar I. A., Klimontov V. V.* Immune inflammatory mechanisms in the development of diabetic nephropathy . . . . . 34

### Clinical Endocrinology

- Dedov I. I., Shiryaeva T. Yu., Fofanova O. V., Bezlepkina O. B., Nagayeva Ye. V., Misharin A. V., Peterkova V. A.* Study of the effectiveness and safety of Rastan in children with growth hormone deficiency and Turner's syndrome . . . . . 40
- Dreval A. V., Tsub A. F., Nechayeva O. A., Komerdus I. V., Drozdovsky B. Ya., Garbuzov P. I., Guseva T. N.* Efficiency of treatment for diffuse toxic goiter in relation to the estimated therapeutic activity of radioactive iodine . . . . . 45
- Ametov A. S., Belonozhkina Ye. S., Pavlyuchenko I. I., Basov A. A.* Pro- and antioxidative system in patients with hypothyroidism and its lipoic acid-induced changes . . . . . 49

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-089.157

П. С. Ветшев<sup>1</sup>, О. Ю. Карпова<sup>2</sup>, М. Б. Салиба<sup>1</sup>**"АХИЛЛЕСОВА ПЯТА" В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**<sup>1</sup>Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А. Ф. Черноусов); <sup>2</sup>Клиника болезней уха, горла и носа (дир. — проф. А. С. Лопатин) ММА им. И. М. Сеченова

Опытным поливалентным хирургам хорошо известно, что любая операция имеет свою "ахиллесову пятю". В хирургии желчно-каменной болезни — это опасность повреждения желчного протока, в хирургии варикозного расширения вен — бедренной вены, в хирургии толстой и прямой кишки — мочеоточника, в кардиохирургии — восходящей аорты, а в хирургии щитовидной железы (ЩЖ) — возвратного гортанного нерва (ВГН).

Послеоперационное нарушение подвижности голосовых складок<sup>1</sup> является своеобразным "подводным камнем" хирургической тиреологии, который одни удачно "обходят", а другие "спотыкаются", как правило, не сразу замечая этого. Частота данного грозного осложнения, как считает Ф. Н. Lahey (1932), зависит от того, насколько его хотят заметить, и, по нашему мнению, совпадающему с мнением других авторов, существенно занижена [4, 10, 12, 16, 19, 21]. Большинство повреждений ВГН не диагностируется хирургами интраоперационно, а тревожные сомнения появляются только при выявлении клинических симптомов в раннем послеоперационном периоде. Подтверждают сказанное выше данные литературы, согласно которым частота этого осложнения варьирует от 0,2 до 15% (в зависимости от того, кто и когда его диагностирует: хирург или оториноларинголог, на основании только клинической картины или при помощи специальных методов обследования) [4, 7, 12, 13, 16—19, 21—23].

Следует отметить, что предотвращение травмы гортанных нервов является основной, но далеко не единственной задачей. Для существенного уменьшения числа послеоперационных осложнений необходимо проведение комплекса мероприятий, основанного на следующих принципах:

— лечение больных с заболеваниями ЩЖ должно проводиться в условиях специализированного стационара или сертифицированными хирургами общехирургических отделений, имеющими достаточный опыт таких вмешательств;

Видеть и все же не верить — первая добродетель познающего; видимость — величайший его искуситель.

Фридрих Ницше

— операции следует выполнять по строгим единым и хорошо осознанным показаниям в адекватном объеме;

— оперативное пособие необходимо проводить по установленному плану и строить на внятном понимании топографо-анатомических взаимоотношений;

— в протокол обследования следует включать консультацию оториноларинголога.

До первой половины XIX века тиреоидэктомию выполняли только по жизненным показаниям, в связи с тем что послеоперационная летальность тогда достигала 20%, стеноз гортани возникал в 25%, а тетания — в 15% наблюдений. Первые успешные результаты, полученные нобелевским лауреатом проф. Е. Th. Kocher в 1909 г., который снизил послеоперационную летальность до 0,18%, позволили расширить показания к операции на ЩЖ. В дальнейшем основополагающие труды Т. Бильрота, В. С. Халстеда, В. Мейо, Н. И. Пирогова, Н. А. Вельяминова, А. В. Мартынова, Б. В. Петровского, О. В. Николаева и многих других именитых хирургов показали главенство клинического опыта в хирургическом лечении заболеваний ЩЖ и необходимость лечения таких больных в условиях специализированного стационара.

По мнению многих авторов, частота повреждений ВГН находится в прямой зависимости от характера поражения ЩЖ. Очевидно, что вероятность повреждения ВГН после обширной операции, например по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ), значительно выше. Однако доля подобных операций относительно мала (в 2004 г. в Российской Федерации было выявлено 8258 новых случаев РЩЖ). В то же время рост оперативной активности в отношении неонкологических больных и как возможное следствие — нарастание числа осложнений не могут не вызывать беспокойства. Наиболее рискованной в плане описываемого осложнения является операция по поводу рецидивного узлового зоба [5]. Так, параличи гортани диагностируют после проведения первичной операции при доброкачественных поражениях ЩЖ у 0,5—3% больных, при злокачественных — у 5—9% и при рецидивном зобе — у 11% и более. Нарушения подвижности голосовых складок после тиреоидэктомии выявляются в 1,1—4,3% наблюдений, после субтотальной резекции — в 0,6—3%, после

<sup>1</sup>Понятие "голосовая складка" здесь и далее составляют голосовая мышца, голосовая связка и покрывающая ее слизистая оболочка. Применение термина "связка" вместо термина "голосовая складка" некорректно.

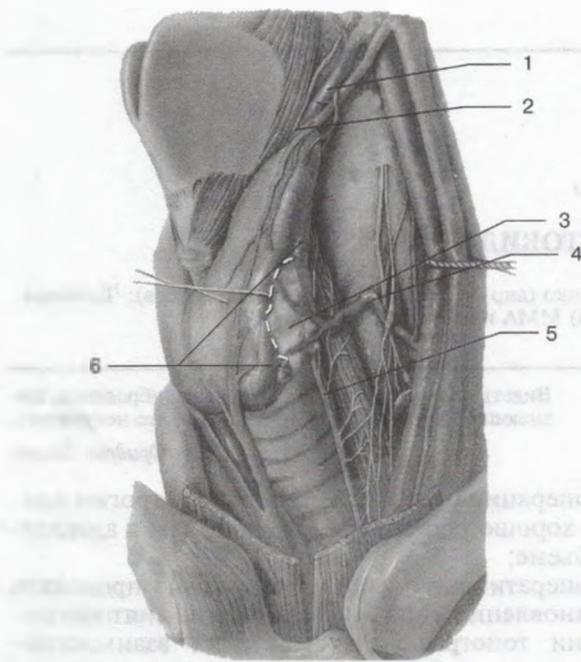


Рис. 1. Топографическая анатомия ЩЖ. ЩЖ взята на держалку и отведена медиально, пунктирной линией показан уровень рассечения висцерального листка четвертой фасции шеи (Grant's Atlas of Anatomy / Ed. By Agur A. M. R., Ming J. Lee. Lippincott Williams & Wilkins, 1999, с изменениями).

1 — верхняя щитовидная артерия; 2 — наружная ветвь верхнего гортанного нерва; 3 — связка Веггу; 4 — нижняя щитовидная артерия; 5 — возвратный гортанный нерв ВГН; 6 — верхняя и нижняя ПЩЖ.

гемитиреоидэктомии — в 0,2—1,4% [1—5, 12, 15, 17, 21, 22].

Одним из путей решения данной проблемы, по нашему мнению, является соблюдение строго аргументированных и общепризнанных показаний к оперативному лечению. Например, при наиболее часто встречающемся узлом коллоидном пролиферирующем зобе (40—80% наблюдений узлового зоба) показанием к оперативному лечению должно быть наличие узловых образований более 3 см (по некоторым данным, более 4 см), признаков компрессии и прогрессирующего увеличения зоба на фоне консервативной терапии препаратами йода и иногда левотироксином (L-T<sub>4</sub>) [1—3, 5—7, 13, 24]. По нашему мнению, совпадающему с мнением многих авторов, главным патогенетическим фактором в развитии рецидива следует считать не объем операции, а патогенез и морфологическую структуру заболевания, по поводу которого была выполнена первичная операция. Исследования показали, что среди всех наблюдений рецидивного узлового зоба большая часть (85%) обусловлена коллоидным пролиферирующим зобом в результате отсутствия или неадекватности послеоперационной консервативной терапии препаратами йода (при необходимости L-T<sub>4</sub>), а также завышением показаний к первичной операции [5].

Таким образом, установление строгих показаний к операции при доброкачественных заболеваниях ЩЖ, основанных на принципах доказательной медицины, полноценная терапия в послеоперационном периоде, отсутствие рецидивов являются неотъемлемой частью мер по снижению общего

числа послеоперационных осложнений, в том числе парезов гортани.

Как и 100 лет назад, основой безопасного оперативного лечения заболеваний ЩЖ остаются хорошее знание топографо-анатомических особенностей и прецизионная техника оперирования. Согласно Международной анатомической терминологии (Япония, 2004), разработанной Международной федерацией ассоциаций анатомов (IFAA), в ЩЖ выделяют 2 доли, перешеек и пирамидальную долю [14, 20]. Кроме того, важно помнить еще об одном образовании — бугорке Zuckerkandl (или доли Welti), представляющей собой задний отросток доли и при внимательном рассмотрении обнаруживаемом с ее внутренней поверхности. В норме доли ЩЖ достигают сверху уровня середины пластины щитовидного хряща, внизу — 4-го или 5-го трахеального кольца.

Известно, что вся ткань ЩЖ покрыта фиброзной капсулой, отдающей внутрь междольевые перегородки. Тонким слоем рыхлой клетчатки эта капсула отделена от наружной фасциальной оболочки (висцеральный листок<sup>2</sup> четвертой фасции шеи) (рис. 1, 2). По заднемедиальной поверхности долей, между капсулой и фасциальной оболочкой располагается околотщитовидные железы (ОЩЖ). Важно помнить, что нижние ОЩЖ происходят из 3-й жаберной дуги, а верхние (вместе с вилочковой железой) — из 4-й, что и обуславливает многочисленные варианты расположения. Как правило, верхние и нижние ОЩЖ выявляются выше и ниже

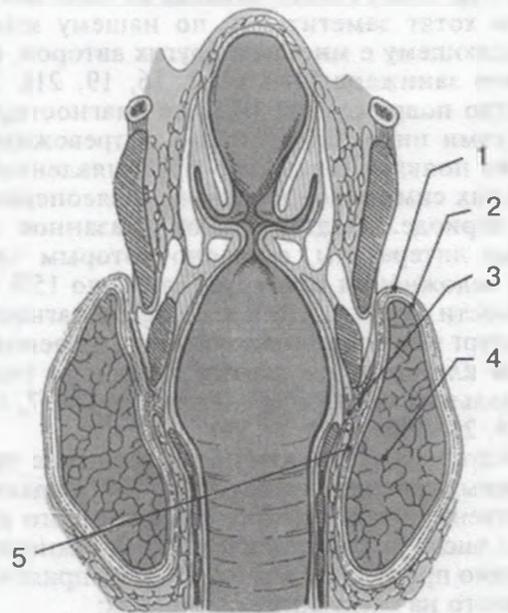


Рис. 2. Щитовидная железа в продольном разрезе (по J. E. Skandalakis et al. Surgical anatomy / Ed. By Skandalakis J. E. et al. Paschalidis Medical Publications, 2004, с изменениями).

1 — висцеральный листок четвертой фасции шеи; 2 — капсула ЩЖ; 3 — связка Веггу; 4 — ЩЖ; 5 — уровень рассечения висцерального листка четвертой фасции шеи.

<sup>2</sup>В зарубежной литературе как синоним используют термины "ложная капсула" (false capsule), "перитиреоидная оболочка" (perithyroid sheath), "хирургическая капсула" (surgical capsule).

места вхождения нижней щитовидной артерии (НЩА) на задней поверхности доли ЩЖ (см. рис. 1). При помощи связок, представляющих собой утолщение фасциальной оболочки, ЩЖ прикрепляется к трахее, перстневидному и щитовидному хрящам. Одна связка направляется от верхнего полюса доли к щитовидному хрящу, другая отходит от перешейка к перстневидному хрящу и к первым кольцам трахеи и, продолжаясь латерально, образует заднюю подвешивающую связку (связку Berry). Последнюю можно обнаружить при отведении доли ЩЖ в медиальном направлении (см. рис. 1 и 2). Нередко эта связка может быть прикрыта бугорком Zuckerkandl. Кровоснабжение ЩЖ, как известно, обеспечивается 2 парными артериями: верхней и нижней. Иногда встречаются непарная самая нижняя артерия (a. Thyroidea ima) и артерия пирамидального отростка.

Наиболее важное значение для хирурга имеет топография гортанных нервов, что обусловлено их близостью к ЩЖ, тесной связью с нижней и верхней щитовидной артерией (ВЩА), вариабельностью строения. Гортань иннервируется ветвями симпатического ствола, а также верхними и возвратными гортанными нервами, которые отходят от блуждающего нерва и имеют в своем составе двигательные, чувствительные и парасимпатические волокна.

Верхний гортанный нерв (Nervus Laryngeus Superior), отойдя от блуждающего нерва, спускается вниз и кпереди, позади внутренней сонной артерии по направлению к гортани. Выше места бифуркации общей сонной артерии в среднем на 4 см он делится на следующие 2 ветви:

— наружная ветвь верхнего гортанного нерва (НВВГН) — двигательная, иннервирует мышцы — констрикторы глотки и перстнещитовидную мышцу;

— внутренняя ветвь верхнего гортанного нерва (ВВВГН) — содержит чувствительные и парасимпатические волокна и иннервирует слизистую оболочку гортани выше голосовой щели, слизистую оболочку надгортанника и корня языка.

Топографическое отношение НВВГН к ВЩА и верхнему полюсу ЩЖ является одним из ключевых моментов операции. выделяют 4 типа таких отношений: 1) НВВГН пересекает ВЩА на расстоянии более 2 см от верхнего полюса (42—62%); 2) НВВГН пересекает ВЩА на расстоянии менее 2 см от верхнего полюса (11—27%); 3) НВВГН пересекает ВЩА или ее ветви ниже верхнего полюса (13—14%); 4) НВВГН не пересекает ВЩА, а сопровождает ее вплоть до распада последней на мелкие ветви у верхнего полюса ЩЖ (7—13%). Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с большим зобом частота 4-го топографо-анатомического варианта может достигать 56% [18].

ВГН (Nervus Laryngeus Recurrens) содержит 3 типа нервных волокон: чувствительные, двигательные и парасимпатические. Он обеспечивает двигательную иннервацию всех мышц гортани, кроме перстнещитовидных, а также отвечает за чувствительную иннервацию слизистой оболочки гортани ниже голосовых складок. Справа отходит от блуждающего нерва на уровне его пересечения с под-

ключичной артерией, слева — с дугой аорты. Далее слева, обогнув дугу аорты у lig.arteriosum, а справа — подключичную артерию, поднимается вверх между пищеводом и трахеей, что встречается справа в 64%, слева в 77% наблюдений. Слева ВГН проходит максимально медиально, справа — более латерально и в косом направлении. На уровне ЩЖ, вне ее фасциальной оболочки, ВГН поднимается вверх, проходит под связкой или в толще связки Berry, под бугорком Zuckerkandl, где и может быть обнаружен при медиальном отведении доли. В 40% наблюдений концевое разветвление нерва для приводящих и отводящих мышц гортани может происходить внегортанно, например в связке Berry. Оба ВГН на своем пути пересекают НЩА, проходя впереди, позади или переплетаясь с ней. Описано более 30 вариантов взаимного расположения, однако всегда ВГН обнаруживается в нескольких миллиметрах от НЩА в районе связки Berry. Слева ВГН обычно проходит позади НЩА, справа — чаще впереди или переплетаясь с ней.

При проведении операции на ЩЖ необходимо придерживаться заранее назначенного стандартизированного плана, который может несколько различаться в разных национальных школах, но должен включать следующие основные положения:

1) хорошая экспозиция ЩЖ, успех которой зависит от целого ряда факторов: укладки больного, наркоза, доступа и т. д. Этот этап во многом определяет весь ход дальнейшей операции;

2) мобилизация верхнего полюса и выделение НВВГН, обработка ВЩА;

3) мобилизация латеральной поверхности ЩЖ с идентификацией и сохранением ВГН и ПЩЖ, обработка НЩА;

4) мобилизация нижнего полюса и перешейка;

5) удаление доли ЩЖ;

6) ушивание операционной раны после контроля гемостаза и орошения ее раствором антисептика.

Чтобы безопасно мобилизовать верхний полюс доли ЩЖ, сначала необходимо отсепаровать от железы претиреоидные мышцы так, чтобы не повредить субкапсулярные вены и не вызвать обильного кровотечения. Затем, постепенно отделяя верхний полюс от мышц, открывают перстнещитовидное пространство (ареолярная область между ЩЖ и перстнещитовидной мышцей) и идентифицируют НВВГН и ВЩА. Установив 1-й и 2-й из описанных выше топографо-анатомических вариантов взаимоотношения НВВГН и ВЩА, при котором последняя находится над верхним полюсом, выделяют ветви ВЩА как можно ближе к капсуле и пересекают их. Однако необходимо помнить, что в ряде случаев, особенно при увеличении размеров ЩЖ, НВВГН вместе с концевым отделом ВЩА располагается ниже верхнего полюса или тесно переплетается с ВЩА непосредственно у верхнего полюса. В данной ситуации пересечение ВЩА над верхним полюсом единым блоком может привести к ошибочному пересечению НВВГН. Таким образом, в случае появления подозрений на наличие 3-го или 4-го варианта взаимоотношения НВВГН и ВЩА необходимо проводить дальнейшую прецизионную мобилизацию верхнего полюса ЩЖ. Ареолярное

перстнещитовидное пространство позволяет шаг за шагом осуществлять выделение НВВГН с последующим пересечением ветвей ВЩА максимально близко к капсуле ЩЖ. Применения электрокоагуляции в области верхнего полюса ЩЖ следует избежать. При травме НВВГН происходит уменьшение натяжения голосовой складки, в связи с чем изменяется тембр голоса.

В сложных ситуациях некоторые авторы рекомендуют применение интраоперационного нейромониторинга (ИНМ), позволяющего определить НВВГН (до 97% наблюдений). Суть метода заключается в наложении биполярного электрода на перстнещитовидную мышцу и предполагаемую НВВГН, при положительном ответе подается аудиосигнал и визуально отмечается сокращение мышцы [18].

Мобилизация латеральной поверхности ЩЖ с идентификацией и сохранением ВГН и ПЩЖ, по-видимому, является наиболее ответственным этапом операции. Полностью предотвратить возможность повреждения ВГН весьма сложно, однако тщательное выполнение операции с использованием различных приемов выявления ВГН значительно снижает риск повреждения. Сама необходимость интраоперационной профилактики повреждения ВГН является вопросом прошлого. В настоящее время специалисты обсуждают место различных приемов в обеспечении этой профилактики, среди которых выделяют: обязательное визуальное прослеживание ВГН до входа в гортань; интраоперационную ларингеальную пальпацию; частичное рассечение висцерального листка четвертой фасции шеи; ИНМ; субфасциальное выделение ЩЖ (по О. В. Николаеву) и др.

После пересечения ВЩА и мобилизации верхнего полюса умеренно, чтобы не повредить НЩА и ВГН, отводят долю вверх и медиально. В это время происходит натягивание капсулы ЩЖ и ее связок. Вместе с ними подтягивается ВГН, благодаря чему он становится доступным для пальпации в трахеопищеводной борозде на уровне нижнего полюса ЩЖ. ВГН пальпируется в виде "тонкой струны", следующей в краниальном направлении. Затем выделяют конечную часть ВГН протяженностью примерно 2—3 см, прикрытую бугорком Zuckerkandl и/или связкой Berry. По мнению большинства авторов, совпадающему с нашим, именно на этом этапе чаще всего происходит повреждение ВГН. Краниальное пальпаторное определение нерва в трахеопищеводной борозде (без выявления его конечной части) является недостаточным для его сохранения и может служить лишь ориентиром. При наличии бугорка Zuckerkandl его мобилизуют и осторожно отводят в медиальном направлении, при этом открываются связка Berry и проходящий в этой области ВГН. Помогает в выявлении нерва наличие мелкой сети *vasa pectorum* на его поверхности.

Далее следует перевязать ветви НЩА ближе к капсуле ЩЖ. На данном этапе необходимо произвести аккуратную мобилизацию верхней и нижней ПЩЖ и аккуратно сместить их вниз и латерально вместе с питающей сосудистой ножкой. Затем по заднемедиальной поверхности доли ЩЖ производят частичное рассечение висцерального листка четвертой фасции шеи (см. рис. 1 и 2). При нали-

чий бугорка Zuckerkandl необходимо продолжить рассечение по его контуру. Далее дугообразно продолжают рассечение по направлению кзади до тех пор, пока визуально и пальпаторно не будет отмечено ослабление натяжения ВГН. После чего его необходимо сместить в трахеопищеводную борозду. Диссекцию возле ВГН необходимо производить прецизионно с максимальной осторожностью, поскольку, как было отмечено выше, в 40% случаев разделение ВГН на ветви происходит внегортанно. В связи с этим связку Berry оставляют нетронутой, пока полностью не убедятся в том, что в ней не проходят нерв и его ветви. Применение электрокоагуляции на этом этапе весьма опасно.

В последнее время отмечается более сдержанное отношение к ИНМ. При использовании этого метода повреждение ВГН встречается в 1,4—8% наблюдений. Некоторыми авторами показано, что чувствительность визуального прослеживания ВГН в комбинации с интраоперационной ларингеальной пальпацией не меньше, чем при ИНМ [21]. Кроме того, следует упомянуть, что ИНМ используется для выявления не столько ВГН, сколько самого факта его повреждения с целью определения последующей хирургической тактики на противоположной стороне. Таким образом, рутинное использование ИНМ нам кажется нерациональным, однако как дополнительный метод, например при повторных операциях на ЩЖ, он может оказаться весьма полезным.

Традиционно причастность к нарушению подвижности голосовых складок при операциях на ЩЖ единодушно и однозначно приписывали хирургам, чему имеются вполне объективные причины.

К интраоперационным предрасполагающим факторам можно отнести: многочисленные анатомические варианты расположения ВГН; нарушение топографо-анатомических взаимоотношений при многоузловом и рецидивном узловом зобе, инвазивном росте раковой опухоли, при значительно увеличенной и деформированной ЩЖ; анатомическую близость гортанных нервов с лигируемыми ВЩА и НЩА; повышенную кровоточивость и недостаточный гемостаз и в то же время чрезмерное увлечение электрокоагуляцией; грубые и поспешные манипуляции; выполнение операций в общехирургических отделениях, при недостаточной специальной подготовке хирургов и др. Нарушения подвижности голосовых складок в послеоперационном периоде могут быть обусловлены сдавлением нервов вследствие воспалительного отека, гематомами или вовлечением гортанных нервов в рубцовый процесс.

Однако на основании многолетних исследований нами впервые было установлено, что нарушение подвижности обеих голосовых складок, возникшее в результате операции на ЩЖ, может быть обусловлено не только двусторонним повреждением ВГН, но и что встречается гораздо чаще односторонним частичным его повреждением с возникновением стойкого или преходящего рефлекторного спазма голосовой складки на противоположной стороне. Это может имитировать картину двустороннего паралича гортани, о чем мы уже сообщали

[4, 10, 11]. Данные о том, что у большинства больных срединное положение голосовых складок, возникшее вследствие операции на ЩЖ, вызвано не пересечением обеих ВГН, а лишь частичной травмой одного из них, были впервые получены нами при проведении гистологического и электронно-микроскопического исследования голосовых мышц, удаленных во время хирургического лечения, направленного на расширение просвета голосовой щели [8, 9].

На основании комплексного обследования (жалоб, анамнеза, лабораторных и инструментальных данных) можно выделить следующие проявления повреждения ВГН:

1) односторонний паралич гортани: выраженная охриплость, утомляемость голоса, одышка при разговоре, невозможность разговаривать длинными фразами, поперхивание при приеме пищи, особенно жидкой, ощущение инородного тела в горле, иногда приступообразный сухой кашель;

2) срединный стеноз гортани в результате двустороннего повреждения ВГН: сразу после экстубации возникает выраженное нарастающее затруднение дыхания при мало измененном голосе;

3) состояния, имитирующие срединный стеноз гортани:

— одностороннее повреждение ВГН с возникновением стойкого рефлекторного спазма голосовой складки на противоположной стороне — после экстубации наблюдаются умеренное затруднение дыхания, афония, невозможность откашляться, а также поперхивание при приеме пищи и жидкости;

— одностороннее повреждение ВГН с возникновением преходящего рефлекторного спазма голосовой складки на противоположной стороне — после экстубации появляются афония, незначительное затруднение дыхания, а также поперхивание при приеме жидкой пищи, часто приступообразный сухой кашель, периодически ларингоспазмы.

Установлены объективные критерии рефлекторного спазма голосовой складки на основании непрямой ларингоскопии, прямой поднаркозной ларингоскопии, томографии и термографии гортани, исследования функции внешнего дыхания и уровня ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ ) крови. Учет этих критериев позволяет уже в ближайшем послеоперационном периоде делать объективный прогноз о возможности улучшения дыхания и определять индивидуальную лечебную тактику для каждого больного. Приблизительно у 80% больных в результате проведения лечения, включающего рефлексотерапию, дыхательные и голосовые упражнения, коррекцию нарушений кальциевого обмена, удается ликвидировать рефлекторный спазм одной голосовой складки и таким образом улучшить дыхание и голос (рис. 3) [4, 11].

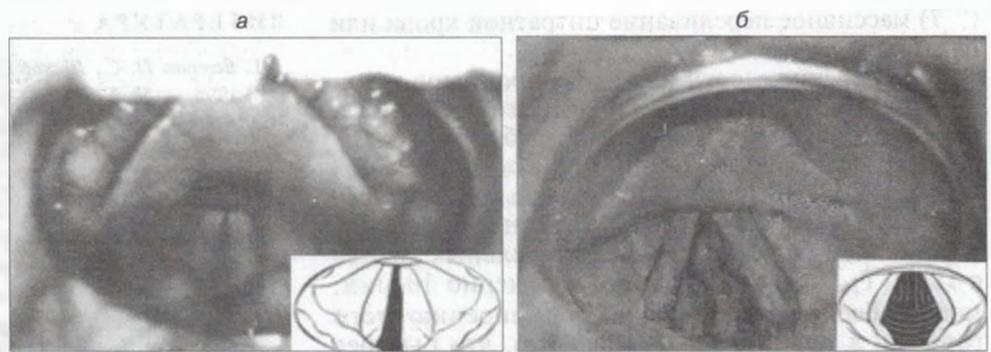


Рис. 3. Ларингоскопическая картина (на вдохе) у больного 40 лет.

а — до лечения, б — после восстановления подвижности левой голосовой складки.

Хирургам хорошо известны случаи, когда операцию проводят в области только одной доли ЩЖ, а в послеоперационном периоде обнаруживают досадное и вместе с тем малопонятное нарушение подвижности обеих голосовых складок. С современных позиций это можно объяснить следующим образом: на стороне операции происходит частичная травма ВГН, а на противоположной стороне возникает рефлекторный спазм голосовой складки, что обусловлено частично перекрестной иннервацией мышц гортани.

Не следует забывать, что возникновению стойкого рефлекторного спазма голосовой складки также может способствовать снижение уровня  $Ca^{2+}$  в крови (было выявлено у всех больных). Известно, что этот ион является не только основным вторичным мессенджером, участвующим в передаче сигнала в клетку, но и ключевым регулятором мышечного сокращения. Организм обладает очень малой толерантностью к значительным отклонениям уровня  $Ca^{2+}$  в плазме крови (норма 1,1—1,3 ммоль/л), его уменьшение в плазме крови приводит к снижению порога генерации потенциала действия и развитию тетании. Аналогичная ситуация возникает при снижении внеклеточного рН, когда уменьшается отрицательный заряд на поверхности мембраны. Причиной снижения уровня  $Ca^{2+}$  в плазме крови в послеоперационном периоде могут быть:

1) гипопаратиреоз, в том числе в результате повреждения или удаления ОЩЖ; стресса, вызванного операцией; лечения тиреотоксикоза  $^{131}I$ ;

2) острый респираторный алкалоз в результате гипервентиляции во время интубационного наркоза и тахипноэ в послеоперационном периоде, особенно у эмоционально лабильных пациентов, повышающий связывание  $Ca^{2+}$  с белками плазмы;

3) нарушение метаболизма витамина D;

4) постменопауза, остеопороз;

5) операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе;

6) дефицит магния (возникающий при алкоголизме, лечении тиазидными и петлевыми диуретиками, гентамином), являющийся кофактором аденилатциклазы, что приводит к снижению секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) и резистенции костей и почек к ПТГ;

7) массивное переливание цитратной крови или плазмы;

8) непереносимость молочных продуктов и др.

Причины гипокальциемии многочисленны и нередко могут сочетаться, что требует осведомленной настороженности. Возможности организма в мобилизации ОЩЖ с целью коррекции гипокальциемии в послеоперационном периоде ограничены. Количество накопительных гранул с ПТГ,  $T_{1/2}$  в крови которого примерно 10 мин, может обеспечить максимальную секрецию этого гормона в течение 1,5 ч. Известно, что быстрее всего на ПТГ реагируют почки, повышая реабсорбцию  $Ca^{2+}$ , однако всего лишь на 8%. Большой эффект наблюдается при стимуляции резорбции костей, однако эффект наблюдается значительно позже, кроме того, на начальных этапах наблюдается парадоксальное увеличение входа  $Ca^{2+}$  в резорбирующие кость клетки, что не может благотворно сказаться на имеющейся гипокальциемии. Принимая во внимание важную роль гипокальциемии в возникновении срединных стенозов гортани, уровень  $Ca^{2+}$  в крови нужно исследовать всем больным до проведения операции на ЩЖ; в случае необходимости следует назначить корригирующую терапию еще до операции (препараты кальция и витамина  $D_3$ ) и обязательно продолжить ее в послеоперационном периоде. По нашим данным, благодаря нормализации кальциевого обмена еще в дооперационном периоде отмечено уменьшение числа больных с нарушением подвижности голосовых складок [4, 11].

В заключение следует отметить, что накопленный нами опыт хирургического лечения заболеваний ЩЖ позволяет наметить комплекс мер по профилактике интраоперационных осложнений, в том числе и наиболее грозного из них — нарушения подвижности голосовых складок:

— хорошее знание топографо-анатомических взаимоотношений, прецизионная техника оперирования;

— соблюдение единого протокола хода операции и адекватных технических приемов;

— идентификация ВГН и ОЩЖ;

— неспешное оперирование, избежание опасных "гемостатических маневров" при возникновении кровотечения;

— ограничение использования электрокоагуляции, особенно в области ВГН и НВВГН.

Соблюдение указанных мер в сочетании с полноценным обследованием пациентов на дооперационном этапе и адекватным ведением послеоперационного периода, позволяют улучшить отдаленные результаты хирургического лечения заболеваний ЩЖ и повысить качество жизни оперированных больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Кузнецов Н. С. // Хирургия. — 1998. — № 2. — С. 4–8.
2. Ветшев П. С., Чилингарида К. Е., Лоценов В. Б. и др. // Хирургия. — 2001. — № 10. — С. 4–10.
3. Ветшев П. С., Харнас С. С., Чилингарида К. Е. и др. // Хирургия. — 2001. — № 12. — С. 4–10.
4. Ветшев П. С., Карпова О. Ю., Чилингарида К. Е., Попова С. Н. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. — СПб., 2003. — Т. 1. — С. 59–64.
5. Ветшев П. С., Чилингарида К. Е., Банный Д. А., Дмитриев Е. Е. // Хирургия. — 2004. — № 8. — С. 37–40.
6. Дедов И. И., Трошина Е. А., Юшков П. В., Александрова Г. Ф. Диагностика и лечение узлового зоба. — Петрозаводск, 2003.
7. Калинин А. П., Майстренко Н. А., Ветшев П. С. Хирургическая эндокринология. — СПб., 2004.
8. Карпова О. Ю. // Вестн. оторинолар. — 1983. — № 1. — С. 52–56.
9. Карпова О. Ю., Секамова С. М., Зеленков Р. Р. // Вестн. оторинолар. — 1983. — № 2. — С. 50–55.
10. Карпова О. Ю. // Вестн. оторинолар. — 2001. — № 3. — С. 46–50.
11. Карпова О. Ю. Клиника, диагностика и лечение голосовых и дыхательных нарушений при функциональных и некоторых органических заболеваниях гортани: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
12. Киттель Г. // Вопросы практической фониатрии. — М., 1997. — С. 88–90.
13. Шулутко А. М., Овчинников А. А., Ветшев П. С. "Рабочий диагноз" в трудных хирургических ситуациях. — М., 2003. — С. 168–191.
14. Abstracts of the 16-th International Congress of the International Federation of Associations of Anatomists (IFAA) and the 109 Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. August 22–27, 2004, Kyoto, Japan // Anat. Sci. Int. — 2004. — Vol. 79. — Suppl. 1.
15. Bron L. P., O'Brien C. J. // Br. J. Surg. — 2004. — Vol. 91, N 5. — P. 569–574.
16. Djohan R. S., Rodrigues H. E., Connolly M. M. et al. // Am. Surg. — 2000. — Vol. 66. — P. 595–597.
17. Dralle H., Sekulla C. // Z. Arztl. Fortbild. — 2004. — Bd 98, N 6. — S. 45–53.
18. Jonas J., Bahr R. // Am. J. Surg. — 2000. — Vol. 179, N 3. — P. 234–236.
19. Lo C. Y., Kwok K. F., Yuen P. W. // Arch. Surg. — 2000. — Vol. 135. — P. 204–207.
20. Mitalis P., Skandalakis J. E. // Am. Surg. — 2002. — Vol. 68, N 1. — P. 95–97.
21. Randolph G. W., Kobler J. B., Wilkins J. // Wld J. Surg. — 2004. — Vol. 28, N 8. — P. 755–760.
22. Rosato L., Avenia N., Bernante P. et al. // Wld J. Surg. — 2004. — Vol. 28, N 3. — P. 271–276.
23. Steurer M., Passler C., Denk D.-M. et al. // Laryngoscope. — 2002. — Vol. 112. — P. 124–133.
24. Wong C. K. M., Wheller M. H. // Wld J. Surg. — 2000. — Vol. 24, N 8. — P. 934–941.

Поступила 13.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-008.61-06:616.71-007.284]-053.8

Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

## ВЛИЯНИЕ МАНИФЕСТНОГО И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА НА КОСТНУЮ СИСТЕМУ ВЗРОСЛЫХ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В течение первых 10 лет после менопаузы у 50% женщин определяется снижение минеральной плотности костной ткани — МПК [17]. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения распространенность остеопороза (ОП) в общей популяции возрастает. Так, в Канаде 1 из 4 женщин и 1 из 8 мужчин страдают ОП [25].

ОП вследствие манифестного тиреотоксикоза (ТТ) включен в группу вторичного ОП в этиологической и патогенетической классификации ОП [6—8, 17]. В недавно проведенных экспериментальных работах на животных и культурах костных клеток человека была обнаружена экспрессия рецептора тиреотропного гормона (Р-ТТГ) на остеобластах и остеокластах и предположены механизмы его функциональной активности [10, 40, 54, 59, 74]. Высказываются гипотезы, что тиреотропный гормон (ТТГ) оказывает воздействие на процессы костного ремоделирования [10], развитие костных клеток из их предшественников [10, 59], а также, возможно, через активацию дейодиназы 2-го типа влияет на внутриклеточное содержание 3,5,3'-Л-трийодтиронина ( $T_3$ ) [54].

В настоящем обзоре проанализирована информация о влиянии на костную систему взрослых манифестного и субклинического ТТ.

### Влияние ТТ на скелет взрослых

ТТ приводит к отрицательному кальциевому балансу [55, 64]. Увеличиваются экскреция кальция [13], реабсорбция фосфора в почках, потеря кальция в толстом кишечнике и уменьшается абсорбция кальция и фосфора в тонком кишечнике. Значительная гиперкальциемия встречается нечасто, примерно у 5% пациентов, однако умеренное повышение уровня кальция наблюдается у 20% больных [55, 64]. Относительная гиперкальциемия подавляет секрецию паратиреоидного гормона, и наблюдается отрицательная корреляция уровня паратгормона с уровнем свободного тироксина ( $T_4$ ). Также уменьшается почечная конверсия кальцитриола ( $25(OH)D_3$ ) в кальцитриол ( $1,25(OH)_2D_3$ ) как реакция на изменение содержания паратгормона.

Уровень биохимических маркеров костного метаболизма в крови при ТТ повышается, что отражает увеличение активности как остеобластов, так и остеокластов [15, 64]. Степень увеличения содержания маркеров костной формации и костной резорбции зависит от тяжести заболевания [13, 15, 34, 64]. Так, при обследовании пациентов с манифестным ТТ наблюдалась достоверная позитивная корреляция между уровнями свободного деоксирипи-

динолина [13, 60], пиридинолина [60] в моче, а также продуктов деградации коллагена 1-го типа (СТх) [60], остеокальцина (ОС) в сыворотке крови [20, 60] и уровнями свободных  $T_3$  и  $T_4$ .

Степень снижения МПК при манифестном ТТ варьирует по данным разных исследований, но в среднем составляет 12—15% в поясничном отделе позвоночника, 13—17% в проксимальном отделе бедра, 15—20% в лучевой кости и более 25% в пяточной кости [37]. При метаанализе данных 20 исследований, включавших 902 пациентов с клинически явным ТТ, показано достоверное снижение МПК у нелеченых больных, тогда как на фоне лечения наблюдалось достоверное увеличение МПК с достижением нормального уровня [78]. При анализе влияния ТТ на риск переломов (выборка из 62 830 больных) выявлено достоверное увеличение риска переломов бедра у пациентов, перенесших ТТ, по сравнению с группой контроля [78]. Риск переломов достоверно возрастал с увеличением возраста установления диагноза ТТ [27, 78], что, вероятно, можно объяснить усилением негативных эффектов  $T_3$  на фоне снижения протективных эффектов эстрогена у женщин в постменопаузе [21].

В крупном ретроспективном исследовании в Дании изучали риск переломов у пациентов с ТТ ( $n = 11\,776$ ) и аутоиммунным гипотиреозом — ГТ ( $n = 4473$ ). Группу контроля составили здоровые лица соответствующего пола и возраста (3 человека на каждого пациента) [77]. У пациентов с ГТ риск переломов был достоверно более высоким, чем в группе контроля, как до постановки диагноза, так и после назначения лечения. У больных ТТ наблюдалось увеличение риска переломов бедра и дистальных отделов нижних конечностей до установления диагноза; после начала лечения риск переломов снижался и был достоверно меньшим у пациентов, получивших хирургическое лечение, по сравнению с теми, кому оно не было проведено [77]. По некоторым данным, лечение радиоактивным йодом может увеличивать риск переломов у пациентов с аутоиммунным ТТ [76]. Терапия радиоактивным йодом сопровождается значительным повышением уровня антител к Р-ТТГ, тогда как при хирургическом лечении этого не происходит [72]: в течение года уровень антител остается прежним как при субтотальной, так и при тотальной тиреоидэктомии. Через 3, 5 и 7 лет уровень антител к Р-ТТГ у пациентов сохраняется достоверно более низким после тотальной тиреоидэктомии, чем после субтотальной [69]. Эти данные могут косвенно указывать на влияние антител к Р-ТТГ в костных клетках на метаболизм костной ткани.

### Значение антител к Р-ТТГ для костной ткани

Клинические исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии антител к Р-ТТГ на МПК и костный метаболизм. В частности, при обследовании 52 пациентов среднего возраста с манифестным ТТ была выявлена обратная корреляция между МПК позвонков, измеренной с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), и уровнем антител к Р-ТТГ [79]. В другом исследовании у 49 женщин в пременопаузе, получавших лечение тиреостатиками по поводу болезни Грейвса, была выявлена положительная корреляция между уровнем антител к Р-ТТГ и костной щелочной фосфатазой (ВАР), а также уровнем пиридинолина и деоксипиридинолина в моче [45]. В исследовании, включавшем 114 пациентов с манифестным ТТ (у 93 имела место болезнь Грейвса и у 21 — многоузловой токсической зоб), было выявлено повышение уровня остеопротегерина, который снизился до нормы через 6 мес тиреостатической терапии у больных с многоузловым токсическим зобом, но не у пациентов с болезнью Грейвса, хотя через 1 год лечения этот показатель пришел к норме в обеих группах [16]. У пациентов с субклиническим аутоиммунным ТТ наблюдались достоверно более высокие показатели костного метаболизма и экскреция кальция, чем у здоровых и у больных аутоиммунным субклиническим ГТ [44]. У пациентов с ТТ в анамнезе (18 женщин, 6 мужчин; средний возраст  $45 \pm 22,3$  года) наблюдался повышенный уровень костного метаболизма даже после достижения эутиреоза на фоне тиреостатической терапии [20]. У женщин в пре- и постменопаузе на фоне терапии тиреостатиками наблюдался прирост МПК после 12 мес лечения [11, 30], хотя уровня МПК группы контроля достичь не удалось [16, 43]. С другой стороны, субтотальная тиреоидэктомия у женщин в пременопаузе позволила достичь уровня МПК, сопоставимого с таковым в группе контроля, после достижения эутиреоза, а у пациенток с субклиническим ГТ из-за недостаточной заместительной терапии МПК была выше, чем в группе контроля [18].

Таким образом, существует высокая вероятность того, что снижение МПК у взрослых является результатом не только увеличения концентрации тиреоидных гормонов, но и влияния антител к Р-ТТГ, а также низкого уровня ТТГ. Для уточнения клинического значения изолированно сниженного уровня ТТГ целесообразно обратиться к исследованиям, проведенным у пациентов с неаутоиммунным ТТ.

### Влияние субклинического ТТ на костную ткань

Субклинический ТТ определяется как снижение уровня ТТГ при нормальной концентрации свободных  $T_3$  и  $T_4$  [14, 24, 62, 63, 65, 68, 71]. Распространенность субклинического ТТ по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США (всего было обследовано 17 353 человека старше 12 лет), составляет 3,2% [39]. Увеличение распространенности субклинического ТТ отмечается в йоддефицитных регионах — от 0,7% среди

детей, 6,4% среди взрослого населения и до 15,4% среди пожилого (всего было обследовано 1411 человек в возрасте от 1 года) [12], а также она возрастает до 14—21% среди пациентов, получающих терапию тиреоидными гормонами [68]. Распространенность субклинического ТТ в Москве, по материалам обследования пожилых пациентов (средний возраст 79 лет), составляет 3,1% [4].

Американская специальная комиссия по вопросам профилактики (USPSTF) рассматривает субклинический ТТ как заболевание, которое повышает вероятность развития ОП и остеопоротических переломов, что, однако, не является абсолютно доказанным [38].

В крупном проспективном исследовании обследовали 487 женщин старше 65 лет, из которых 198 получали тироксин [22]. Пациентки были рандомизированно отобраны из 9704 женщин, участвовавших в мультицентровом исследовании по изучению остеопоротических переломов (SOF). Не была выявлена достоверная разница в МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и пяточной кости у женщин с низким, нормальным и повышенным уровнем ТТГ [22]. МПК бедренной кости была на 6% достоверно ниже у женщин с низким уровнем ТТГ [22]. Через 3,7 года авторы оценили частоту переломов у этих пациенток [23]. У женщин со сниженным уровнем ТТГ было обнаружено увеличение частоты переломов бедра в 3 раза и переломов позвонков в 4 раза по сравнению с таковой у пациенток с нормальным уровнем ТТГ [23]. Прием тиреоидных гормонов, не приводящий к снижению уровня ТТГ, не был ассоциирован с увеличением риска переломов [23]. Таким образом, несмотря на отсутствие различий в исходном уровне МПК, снижение содержания ТТГ приводило к значительному увеличению риска переломов, тогда как прием тиреоидных гормонов сам по себе не влияет ни на МПК, ни на риск переломов у женщин старше 65 лет [22, 23].

При анализе результатов крупного исследования по изучению переломов (Fracture Intervention Trial), включавшего 15 316 женщин в постменопаузе (55—80 лет), было показано, что у пациенток со сниженным уровнем ТТГ (менее 0,1 мЕД/л), а также с погранично низким (менее 0,5 мЕД/л) МПК в шейке бедра и по всему телу была достоверно более низкой, чем у пациенток с нормальным уровнем ТТГ, а частота переломов позвонков по данным рентгенографии — достоверно более высокой [41]. Лабораторные показатели, такие как уровень паратгормона, кальция, натрия, бикарбоната, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, фосфора, альбумина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гемоглобина, количество лейкоцитов, не различались у женщин с ОП и переломами и у пациенток без ОП [41].

В рассмотренных работах [22, 23, 41] не указывался генез снижения уровня ТТГ; ниже будут проанализированы исследования, посвященные влиянию на скелет субклинического ТТ известной этиологии.

## Супрессивная терапия тиреоидными гормонами

Супрессивные дозы тиреоидных гормонов используют для лечения высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ), включающего фолликулярную и папиллярную карциному, после проведения тотальной или близкой к тотальной тиреоидэктомии [3, 9, 35]. Согласно рекомендациям Британской тиреоидологической ассоциации, пациенты, прооперированные по поводу ВДРЩЖ, должны пожизненно получать тироксин в дозе, достаточной для снижения уровня ТТГ  $< 0,1$  мЕД/л [9]. Американская ассоциация эндокринологов совместно с Ассоциацией хирургов-эндокринологов также рекомендует подавление активности ТТГ до  $0,01$ – $0,1$  мЕд/л, однако для пациентов с низким риском рецидива опухоли и высоким риском осложнений супрессивной терапии рекомендуются целевые уровни ТТГ  $0,1$ – $0,4$  мЕД/л [35].

Метаанализ, опубликованный в 1994 г., включал 13 исследований (1985–1992 гг.), посвященных супрессивной тиреоидной терапии и МПК [31]. В нем показано, что у женщин в пременопаузе (средний возраст 39,6 года), получавших в среднем  $164$  мкг/сут тироксина в течение 8,5 года, имело место большее, на  $2,67\%$  — снижение МПК по сравнению с контролем (разница недостоверна), что должно соответствовать увеличению потери костной массы на  $0,31\%$  ежегодно (разница недостоверна) [31]. Другой метаанализ был посвящен влиянию как супрессивной, так и заместительной терапии тиреоидными гормонами [75]. Было отобрано 33 исследования за период 1982–1994 гг. В конечную статистическую обработку были включены 83 мужчины, получавшие супрессивную терапию, 385 женщин в пременопаузе (средний возраст 39,3 года; средняя продолжительность терапии 7 лет) и 409 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию тиреоидными гормонами (средний возраст 61,1 года; средняя продолжительность терапии 9,6 года) [75]. Установлено, что супрессивная терапия тиреоидными гормонами не оказывает отрицательное влияние на МПК позвонков у мужчин. У женщин в пременопаузе также не обнаружено достоверное влияние супрессивной терапии на МПК. У женщин в постменопаузе было выявлено достоверное снижение МПК во всех отделах, в том числе в поясничном отделе позвоночника, по сравнению с таковой в группе контроля [75]. В недавно опубликованный систематический обзор литературы включили 63 исследования за период 1990–2001 гг., посвященных влиянию терапии тироксином на МПК [66]. На основании проведенного анализа авторы делают вывод о недостаточной доказанности влияния тироксина на МПК [66]. Так, в большинстве исследований супрессивная терапия не влияла на трабекулярную кость, в некоторых работах было замечено ее негативное воздействие на периферическую кортикальную кость, в других, напротив, не выявлены изменения в дистальном радиусе, а в большей степени изменения касались центральных отделов трабекулярной, кортикальной кости [66]. При анализе с учетом пола и менопаузального статуса было уточнено, что в большинстве исследований супрессивная

терапия не влияла на МПК у мужчин и, скорее всего, на МПК у женщин в пременопаузе. Весьма противоречивые результаты получены у женщин в постменопаузе: многие исследователи не выявили влияние супрессивной терапии ни на поясничный отдел позвоночника, ни на проксимальную и дистальную кортикальную кость. Ряд авторов обнаружили снижение МПК в проксимальном отделе бедра без эффекта терапии на лучевую кость [66]. Таким образом, в настоящий момент сложно сделать однозначный вывод о влиянии супрессивной терапии тиреоидными гормонами на МПК у женщин в постменопаузе, несмотря на большое количество проведенных исследований.

Ниже будут более подробно рассмотрены наиболее значимые современные работы, не вошедшие в метаанализы и систематический обзор.

В 2004 г. было проведено исследование с участием 69 тайваньских женщин (44 в пременопаузе и 25 в постменопаузе), получавших супрессивную терапию (продолжительность 3–15 лет) по поводу ВДРЩЖ [26]. У женщин в постменопаузе МПК была достоверно более низкой, а у женщин в пременопаузе не отличалась от таковой в группе контроля [26]. Костный метаболизм у женщин, получавших супрессивную терапию, исследовали в зависимости от эстрогенного статуса и дозы тироксина [53]. Обследованные были разделены на 4 группы: 1-я — 56 здоровых женщин в пременопаузе, 2-я — 34 женщины в пременопаузе, получавшие супрессивную терапию по поводу ВДРЩЖ, 3-я — 30 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию по поводу ВДРЩЖ, 4-я — 13 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию и заместительную терапию эстрогенами [53]. У всех пациенток измеряли следующие маркеры костного обмена: СТх, N-терминальный телопептид коллагена I-го типа (U-NTx) и ОС. Уровень всех маркеров был достоверно более высоким у женщин в постменопаузе с эстрогенным дефицитом, чем у здоровых в пременопаузе и у женщин в пременопаузе, получавших супрессивную терапию, у которых эти показатели не различались. У женщин в постменопаузе заместительная терапия эстрогенами на фоне супрессивной терапии тироксином привела к нормализации уровня U-NTx и ОС. У женщин в пременопаузе имел место повышенный уровень костных маркеров при превышении дозы тироксина более  $2,6$  мкг/кг. У женщин в постменопаузе с эстрогенным дефицитом наблюдался значительно более низкий порог дозы тироксина ( $1,67$  мкг/кг), отрицательно влияющей на костный обмен [53].

В свете новых представлений о роли ТТГ в костной ткани могут быть особенно интересными данные о влиянии рекомбинантного человеческого ТТГ (РЧТТГ) на показатели костного метаболизма. В исследовании с участием 38 женщин в пременопаузе и 28 женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию по поводу ВДРЩЖ, в плазме крови был обнаружен достоверно более высокий уровень СТх (маркер костной резорбции) и ВАР (маркер костеобразования) у женщин в постменопаузе, чем у женщин в пременопаузе [50]. Через 2 дня после введения РЧТТГ уровень СТх

достоверно снизился ( $p < 0,001$ ), а содержание ВАР увеличилось ( $p = 0,001$ ) у пациенток в постменопаузе, но не у женщин в пременопаузе. Через 1 нед после введения РЧТТГ уровень ВАР сохранялся высоким, тогда как уровень СТх почти вернулся к исходному. Таким образом, кратковременное увеличение содержания сывороточного ТТГ сопровождалось обратимым подавлением костной резорбции [50]. Интересно также то, что увеличение костного метаболизма наблюдается у пациентов с субклиническим ГТ после назначения терапии тироксином до нормализации уровня ТТГ [51].

Кроме лечения ВДРЩЖ супрессивную терапию тироксином используют при узловом нетоксическом зобе, хотя целесообразность ее назначения остается спорным вопросом [81]. Для оценки влияния супрессивной терапии у эутиреоидных пациентов на МПК были проанализированы исследования за период 1995—2005 гг. Всего было найдено 6 исследований, включавших 593 женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе, из которых 226 получали супрессивную терапию и 367 вошли в группу контроля. В большинстве исследований отмечено отсутствие изменений МПК у женщин в пременопаузе ( $n = 361$ ; здесь и далее указано количество пациенток вместе с группой контроля) при продолжительности лечения 1—2 года [19, 28, 49, 61, 81], однако в 1 исследовании было выявлено достоверное снижение МПК в шейке бедренной кости по сравнению с показателем группы контроля ( $n = 38$ ; длительность лечения 1 год) [29]. У женщин в постменопаузе в части исследований также не были обнаружены различия в показателях МПК ( $n = 116$ ; продолжительность лечения 1—2 года) по сравнению с группой контроля [19, 28, 81], однако в 2 исследованиях было показано достоверное снижение МПК шейки бедра, большого вертела и позвонков у получавших супрессивную терапию ( $n = 78$ ; продолжительность лечения 1—2 года) по сравнению с группой контроля [29, 61].

### Заместительная терапия тироксином

Заместительная терапия тироксином (до достижения нормального уровня ТТГ) не оказывает эффекта на МПК у женщин в постменопаузе [66, 75], однако по данным метаанализа ассоциируется со снижением МПК в позвоночнике и бедре у женщин в пременопаузе [75]. Возможно, такой результат связан с дизайном проанализированных исследований. Так, сразу после назначения заместительной терапии тироксином и в течение 1-го года лечения может наблюдаться транзитное увеличение содержания маркеров костного метаболизма [51] и снижение МПК, что полностью восстанавливается на 2-й год терапии [73]. В исследовании с участием 136 мужчин, прооперированных в основном по поводу многоузлового зоба или аденомы щитовидной железы (ЩЖ), не были выявлены различия по частоте переломов позвонков, проксимального и дистального отделов лучевой кости и таза по сравнению с группой контроля, не получавшей заместительную терапию тироксином [58].

### Эндогенный субклинический гипертиреоз

Эндогенный субклинический гипертиреоз, не связанный с аутоиммунным поражением ЩЖ, наиболее часто обусловлен функциональной автономией ЩЖ, развивающейся на фоне многоузлового зоба [5, 24]. Для дифференциальной диагностики субклинического гипертиреоза на фоне многоузлового токсического зоба и субклинического аутоиммунного ТТ в большинстве исследований [16, 48, 70] использовали определение антител к Р-ТТГ методом II поколения как методики с наибольшей диагностической ценностью [2, 52, 80].

При определении ОС у 27 женщин с многоузловым зобом достоверное повышение этого показателя было обнаружено у 7 пациенток, у которых имел место сниженный уровень ТТГ [56]. При исследовании МПК у женщин в пременопаузе с эндогенным субклиническим гипертиреозом не обнаружена достоверная разница с контрольной группой, однако у женщин в постменопаузе было выявлено незначительное [33, 36], но достоверное снижение МПК в бедренной и лучевой костях [33]. В современном более крупном исследовании при обследовании 30 женщин в пременопаузе (средний возраст  $40,9 \pm 7,3$  года) и 30 женщин в ранней постменопаузе (средний возраст  $57,7 \pm 6,75$  года) с эндогенным субклиническим гипертиреозом было выявлено достоверное повышение уровня маркеров костного метаболизма, снижение МПК бедренной кости (DXA) и проксимальной фаланги кисти, измеренной с помощью количественной ультрасонометрии, в обеих группах [70]. Однако снижение МПК было более выраженным у женщин в постменопаузе, и, кроме того, у последних было обнаружено достоверное снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (DXA) [70]. В исследовании с участием 13 пациентов (3 мужчины, 10 женщин; средний возраст  $58 \pm 14$  лет) и 13 человек соответствующего пола и возраста группы контроля было обнаружено снижение МПК шейки бедра и поясничных позвонков [48]. Лечение метимазолом в течение 2 лет у женщин в постменопаузе ( $n = 8$ ) с эндогенным субклиническим гипертиреозом привело к достоверно меньшей потере МПК в дистальном отделе лучевой кости, чем у нелеченых больных ( $n = 8$ ) [57]. Лечение радиоактивным йодом у женщин в постменопаузе ( $n = 16$ ) привело к сохранению МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости через 2 года после терапии, тогда как у пациенток в постменопаузе, не получавших лечение ( $n = 12$ ), наблюдалось снижение МПК на 2% ежегодно [32].

### Использование антирезорбтивной терапии ОП

Как уже упоминалось выше, само по себе достижение эутиреоза у пациентов с субклиническим или манифестным ТТ способствует снижению потери костной ткани или даже некоторому улучшению показателей МПК [11, 18, 30, 32, 57, 78]. Однако у пожилых пациентов степень снижения МПК вследствие ТТ и целого ряда факторов риска, обусловленных возрастом, может быть таковой, что одного только достижения полной нормализации

функции ЩЖ недостаточно, а при назначении супрессивной терапии тироксином по поводу ВДРЩЖ достижение эутиреоза не всегда возможно и обоснованно. Кроме того, в ряде проспективных исследований показано, что частота переломов у пациентов с манифестным ТТ в анамнезе или субклиническим ТТ была достоверно более высокой, чем в контроле, даже если МПК не отличалась от таковой в контрольной группе [23, 27, 41, 78]. Вполне вероятно, что тактика лечения ТТ при болезни Грейвса также влияет на увеличение риска переломов [76, 77]. Таким образом, пациенты, особенно пожилого возраста, с манифестным ТТ в анамнезе или субклиническим ТТ могут нуждаться в назначении антирезорбтивной терапии, однако имеется сравнительно небольшое количество исследований, посвященных этой проблеме. В проспективном исследовании с участием 46 китайских женщин в постменопаузе, получавших супрессивную терапию (ТТГ  $\leq 0,03$  мЕД/л; уровень  $T_4$  слегка повышенный,  $T_3$  нормальный) после операции по поводу ВДРЩЖ оценивали влияние кальцитонина, добавок кальция или плацебо на МПК [47]. Пациентки были рандомизированы на 3 группы: в 1-й назначали кальцитонин лосося (миакальцик) в дозе 200 МЕ ежедневно 5 раз в неделю и добавку кальция в дозе 1000 мг ежедневно, во 2-й — только добавку кальция в той же дозе и в 3-й — 2 таблетки плацебо. В начале исследования не наблюдалось достоверное различие МПК в 3 группах, уровни маркеров костного метаболизма были одинаково повышенными по сравнению с показателями контрольной группы. Через 2 года лечения МПК в первых двух группах не изменилась по сравнению с исходной, а уровень маркеров костного метаболизма снизился, тогда как в группе плацебо наблюдалось достоверное снижение МПК во всех отделах ( $p < 0,05$ ) и сохранялся повышенный уровень маркеров костного метаболизма. Применение кальци-

тонина и кальция и только кальция оказалось одинаково эффективным для предупреждения потери костной массы [47]. Применение кальцитонина лосося в течение 1 года у пациентов, получавших заместительную терапию тироксином после тиреоидэктомии по поводу незлокачественных заболеваний ЩЖ, не повлияло на МПК по сравнению с показателем группы контроля, находившейся на заместительной терапии, но не получавшей кальцитонин [67]. Использование последнего вместе с терапией тиреостатиками у пациентов с болезнью Грейвса в состоянии ТТ оказалось таким же эффективным для восстановления МПК, как и терапия тиреостатиками без антирезорбтивного препарата [42].

В экспериментальной работе на крысах, получавших большие дозы тироксина, применение этидроната натрия позволило предотвратить потерю костной ткани, тогда как введение кальцитонина не оказало влияние на МПК [46]. В исследовании с участием 55 пациентов (средний возраст 45 лет), получавших супрессивную терапию, в течение 2 лет наблюдения не отмечалась потеря МПК. Назначение части из этих больных 30 мг памидроната внутривенно каждые 3 мес позволило достоверно увеличить МПК в поясничном отделе позвоночника на 4,3%, в бедре на 1,4% и в большом вертеле на 3% [63].

Таким образом, при манифестном ТТ наблюдаются отрицательный кальциевый баланс, повышение уровней маркеров как костной формации, так и костной резорбции, снижение МПК и увеличение риска переломов даже после стойкой компенсации заболевания.

Роль антител к Р-ТТГ не вполне понятна, однако хирургическое лечение болезни Грейвса, сопровождающееся значительным снижением уровня антител, является более эффективным для уменьшения риска переломов, чем альтернативные методы лечения. Было бы интересным оценить уро-

#### Влияние различных форм ТТ на костную ткань у взрослых

Манифестный ТТ	Экзогенный субклинический ТТ	Эндогенный субклинический гипертиреоз	Заместительная терапия тироксином
<p>Повышение уровня маркеров костного метаболизма [13, 15, 34, 64] (уровень доказательности В)</p> <p>Снижение МПК во всех отделах скелета, но в большей степени в кортикальной кости и наиболее выраженное у женщин в постменопаузе [78] (уровень доказательности А)</p> <p>Восстановление МПК на фоне достижения ремиссии [18, 27, 78], однако неполное у женщин в постменопаузе [16, 43] (уровень доказательности В)</p> <p>Увеличение риска переломов костей как в период заболевания, так и в меньшей степени, после достижения ремиссии [27, 78] (уровень доказательности А)</p> <p>Риск переломов у пациентов с болезнью Грейвса снижается при проведении тотальной или субтотальной тиреоидэктомии по сравнению с альтернативными методами лечения [77] (уровень доказательности В)</p>	<p>Повышение маркеров костного метаболизма [50, 53] (уровень доказательности С)</p> <p>Спорные данные по влиянию на МПК у женщин в постменопаузе [66, 75]*</p> <p>Отсутствие снижения МПК у мужчин и женщин в пременопаузе [31, 66, 75] (уровень доказательности А)</p> <p>Нет достоверных данных по переломам у этой категории пациентов, хотя в целом субклинический ТТ увеличивает риск переломов у женщин в постменопаузе [23, 41] (уровень доказательности В)</p>	<p>Повышение уровня маркеров костного метаболизма [56] (уровень доказательности D)</p> <p>Снижение МПК у женщин в постменопаузе [33, 36] (уровень доказательности С)</p> <p>Снижение МПК у женщин в пременопаузе [70] (уровень доказательности С)</p> <p>Нет достоверных данных по переломам у этой категории пациентов, хотя в целом субклинический ТТ увеличивает риск переломов у женщин в постменопаузе [23, 41] (уровень доказательности В)</p>	<p>Повышение уровня маркеров костного метаболизма на начальном этапе лечения и полное восстановление через 1 год [51, 73] (уровень доказательности С)</p> <p>Не влияет на МПК у женщин в постменопаузе [22, 66, 75] (уровень доказательности А)</p> <p>Не влияет на частоту переломов у мужчин [58] и пожилых женщин [23] (уровень доказательности В)</p>

Примечание. Для оценки качества исследований использовали шкалу уровней доказательности С. Е. Башинского [1], которая была разработана для оценки качества исследований при составлении клинических рекомендаций. \* — имеются противоречия между данными двух высококачественных исследований (уровень доказательности А) — метаанализа [75] и систематического обзора [66].

вень антител к Р-ТТГ на МПК и костный метаболизм у пациенток в постменопаузе на фоне терапии тиреостатиками как у имеющих наиболее высокий риск развития ОП и наиболее часто получающих консервативное лечение.

Состояние субклинического ТТ увеличивает риск переломов у пациенток в постменопаузе и что менее очевидно способствует снижению МПК. При дифференцированной оценке клинических данных с учетом генеза снижения уровня ТТГ полученные результаты влияния низкого уровня ТТГ на скелет взрослых более гетерогенны. Сделанные выводы суммированы в таблице. Представляется интересным уточнить, зависит ли степень влияния субклинического ТТ на костную ткань от этиологии заболевания.

Учитывая более высокий риск переломов у пациентов с ТТ необходимо более глубокое изучение использования антирезорбтивной терапии у этой категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Бащинский С. Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. М., 2004. — С. 46—47.
- Бузиашвили И. И. Дифференциальная диагностика и лечение иммуногенного и неиммуногенного тиреотоксикоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
- Гарбузов П. И. // Клини. тиреолог. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 27—31.
- Захарова С. В., Фадеев В. В., Артемова А. М. и др. // Тезисы докладов 3-го Всероссийского тиреологического конгресса. — М., 2004. — С. 138.
- Йододефицитные заболевания в России / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. и др. — М., 2002. — С. 35—45.
- Лавин Н. Эндокринология. — М., 1999. — С. 455—472.
- Риггз Б. Л., Мелтон Л. Д. III Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 209—210.
- Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 2000.
- AAACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: Management of Thyroid Carcinoma // *Endocr. Pract.* — 2001. — Vol. 7. — P. 202—220.
- Abe E., Marians R. C., Yu W. et al. // *Cell.* — 2003. — Vol. 115. — P. 151—162.
- Acoito C. G., Niepomniszcze H., Vega E., Mautalen C. A. // *J. Clin. Densitometry.* — 2004. — Vol. 7. — P. 201—208.
- Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 561—566.
- Akalin A., Colakt O., Alatast O., Efe B. // *J. Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2002. — Vol. 57. — P. 125—129.
- Al-Abadi A. C. // *Postgrad. Med.* — 2001. — Vol. 77. — P. 29—32.
- Allain T. J., McCregor A. M. // *Endocrinology.* — 1993. — Vol. 139. — P. 9—18.
- Amato G., Mazziotti G., Sorvillo F. et al. // *Bone.* — 2004. — Vol. 35. — P. 785—791.
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition with selected updates for 2003 // *Endocr. Pract.* — 2003. — Vol. 9. — P. 544—564.
- Arata N., Momotani N., Maruyama H. et al. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7. — P. 547—554.
- Baldini M., Gallazzi M., Orsatti A. et al. // *J. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 251. — P. 407—414.
- Barsal G., Tanelli F., Atay A. et al. // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 203. — P. 183—188.
- Bassett J. H. D., Williams G. R. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 14. — P. 356—364.
- Bauer D. C., Nevitt M. C., Ettinger B., Stone K. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2931—2936.
- Bauer D. C., Ettinger B., Nevitt M. C., Stone K. L. // *Ann. Int. Med.* — 2001. — Vol. 134. — P. 561—568.
- Biondi B., Palmeri E. A., Klain M. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 152. — P. 1—9.
- Brown J. P., Josse R. G. // *Can. Med. Assoc. J.* — 2002. — Vol. 167. — Suppl. 10. — P. 1—34.
- Chen C. H., Chen J. F., Yang B. Y. et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 103. — P. 442—447.
- Cummings S. R., Nevitt M. C., Browner W. S. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 767—773.
- De Rosa G., Testa A., Maussier M. L. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 1995. — Vol. 27. — P. 503—507.
- De Rosa G., Testa A., Giacomini D. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1997. — Vol. 47. — P. 529—535.
- Diamond T., Vine J., Smart R., Butler P. // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 8—11.
- Faber J., Galloe A. M. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 130. — P. 350—356.
- Faber J., Jensen I. W., Petersen L. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1998. — Vol. 48. — P. 285—290.
- Foldes J., Tarjan G., Szathmari M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1993. — Vol. 39. — P. 521—527.
- Gimeno E. J., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. // *Calcif. Tiss. Internation.* — 1997. — Vol. 61. — P. 370—376.
- Guidelines for the Management of Thyroid Cancer in Adult // British Thyroid Association and Royal College of Physicians, 2002. — [www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org)
- Gurlek A., Gedik O. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9. — P. 539—543.
- Harvey C. B., O'Shea P. J., Scott A. J. et al. // *Mol. Gen. Metab.* — 2002. — Vol. 75. — P. 17—30.
- Helfand M. // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140. — P. 128—141.
- Hollowell J. C., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
- Inoue M., Tawata M., Yokomori N. et al. // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 1059—1064.
- Jamal S. A., Leiter R. E., Bayoumi A. M. et al. // *Osteoporos. Intern.* Published online: 31 August, 2004.
- Jodar E., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 1989—1994.
- Jodar E., Munoz-Torres M., Escobar-Jimenez F. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1997. — Vol. 47. — P. 279—285.
- Kisakol G., Kaya A., Gonen S., Tunc R. // *Endocr. J.* — 2003. — Vol. 50. — P. 657—661.
- Kumeda Y., Inaba M., Tahara H. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 4157—4161.
- Kung A. W., Ng F. // *Thyroid.* — 1994. — Vol. 4. — P. 93—98.
- Kung A. W. C., Yeung S. S. C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1232—1236.
- Kventhy J. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2005. — Vol. 113. — P. 122—126.
- Larijani B., Gharibdoost F., Pajouhi M. et al. // *Clin. Pharm. Ther.* — 2004. — Vol. 29. — P. 1—5.
- Mazziotti G., Sorvillo F., Piscopo M. et al. // *Bone Miner. Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 480—486.
- Meier C., Beat M., Guglielmetti M. et al. // *Osteoporos. Intern.* — 2004. — Vol. 15. — P. 209—216.
- Meller J., Jauho A., Hufner M. et al. // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10. — P. 1073—1079.
- Mikosch P., Obermayer-Pietsch B., Jost R. et al. // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13. — P. 347—356.
- Morimura T., Tsunekawa K., Kasahara T. et al. // *Endocrinology.* — 2005.
- Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1990. — Vol. 19. — P. 35—63.
- Mudde A. H., Bastiaanse A. J., Jonkers H. // *Neth. J. Med.* — 1990. — Vol. 37. — P. 17—20.
- Mudde A. H., Houben A. J., Nieuwenhuijzen K. A. C. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1994. — Vol. 41. — P. 421—424.
- Nguyen T. T., Heath H. III, Bryant S. C. et al. // *Bone Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12. — P. 1092—1099.
- Norvack D. V. // *Cell.* — 2003. — Vol. 115. — P. 129—130.
- Oikawa M., Kushida K., Takahashi M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1999. — Vol. 50. — P. 171—176.
- Ongphiphadhanakul B., Puavilai G., Rajatanavin R. // *J. Med. Assoc. Thailand.* — 1996. — Vol. 79. — P. 563—567.
- Pearce E. N., Braverman L. E. // *Thyroid Intern.* — 2001. — Vol. 5. — P. 1—12.
- Rosen H. N., Moses A. C., Garber J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 2324—2330.

64. Ross D. S. // *Metabolic Bone Disease* / Eds L. V. (Avioli, S. M. Krane). — San Diego, 1998. — P. 531–544.
65. Ross D. S. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 30. — P. 245–264.
66. Schneider R., Reiners C. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2003. — Vol. 111. — P. 455–470.
67. Stamato F. J. da C., Amarante E. C. J., Furlanetto R. P. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2000. — Vol. 46. — P. 177–181.
68. Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al. // *J. A. M. A.* — Vol. 291. — P. 228–238.
69. Takamura Y., Nakano K., Urano T. et al. // *Endocr. J.* — 2003. — Vol. 50. — P. 595–601.
70. Tauchmanova L., Nuzzo V., Puente A. D. et al. // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 299–306.
71. Toft A. D. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 512–516.
72. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2986–2993.
73. Tremollieres F., Pouilles J. M., Louvet J. P., Ribot C. // *Rev. Rhum.* — 1991. — Vol. 58. — P. 869–875.
74. Tsai J. A., Janson A., Bucht E. et al. // *Calcif. Tiss. Intern.* — 2004. — Vol. 74. — P. 486–491.
75. Uzzan B., Campos J., Cucherat M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4278–4289.
76. Vestergaard P., Reinmark L., Weeke J., Mosekilde L. // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10. — P. 341–348.
77. Vestergaard P., Mosekilde L. // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 411–419.
78. Vestergaard P., Mosekilde L. // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13. — P. 585–593.
79. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1993. — Vol. 40. — P. 283–286.
80. Wallaschofski H., Kuwert T., Lohman T. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2004. — Vol. 112. — P. 171–174.
81. Zelmanovitz F., Genro S., Cross J. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 3881–3885.

Поступила 23.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.146-006.6-06:616.43]-092:612.018:577.175.6

О. Р. Григорян, Ж. А. Ужегова, Е. Н. Андреева

## РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ГЕНЕЗЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

По данным Минздрава РФ, заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в Российской Федерации в 2001 г. составила 15,9 на 100 000 женщин. Доказано, что предрак шейки матки (ШМ), а в последующем и РШМ формируются на фоне доброкачественных (неопухольевых) нарушений многослойного плоского эпителия.

По данным ВОЗ, переход дисплазии в рак *in situ* длится приблизительно 3–8 лет, затем в течение 10–15 лет развивается микроинвазивный рак. Дисплазия ШМ при профилактических осмотрах выявляется в 0,2–2,2% случаев, при этом частота дисплазий на фоне эктопии достигает 8,5% [1, 3, 4]. В этой связи одним из основных в комплексе профилактических мероприятий по предотвращению развития РШМ является своевременное выявление и лечение неопухольевых заболеваний ШМ. Всеобщий цитологический скрининг — важнейшее условие раннего выявления РШМ [5].

В настоящее время онкологический аспект гинекологических заболеваний рассматривают в неразрывной связи с эндокринной функцией репродуктивной системы [14]. Поэтому в последние годы появились данные о роли функциональных гормональных нарушений в патогенезе заболеваний ШМ.

Так, по данным В. Н. Прилепской и Т. А. Фокиной (1993), частота заболеваний ШМ у женщин с нарушениями менструальной функции в 5 раз выше, чем в популяции. По данным П. С. Русакевич [11], гормональные нарушения (хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, дисфункциональные маточные кровотечения и др.) встречаются у 72–73% больных с патологией ШМ.

По данным О. Р. Григорян (2004), патология ШМ выявляется у 63% женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, у 68,6% женщин с СД 2-го типа и у 24% женщин с нарушенной толерантностью к

глюкозе. По данным Е. А. Межевитиновой [7], патология ШМ отмечается у 62,1% женщин с СД 1-го типа, у которых при цитологическом и гистологическом исследовании выявляются явления хронического цервицита, на фоне последнего у 61,1% женщин обнаруживается атипичная кольпоскопическая картина. При этом у большинства женщин (у 54,5%) атипичная зона трансформации представлена ацетобелым эпителием с четкими контурами, йоднегативным при пробе Шиллера: у 46,7% — с мозаикой, у 33,3% — с пунктацией и у 20% — с сочетанием пунктации и мозаики. У 39,7% женщин с атипичной кольпоскопической картиной диагностируется лейкоплакия ШМ, у 18,8% — дисплазия различной степени выраженности. Более того, частота патологии ШМ достоверно увеличивается у женщин с длительностью СД 1-го типа более 10 лет [7].

Интересно отметить тот факт, что у женщин с гипофункцией щитовидной железы наиболее часто наблюдается эктопия ШМ [7], а у пациенток с синдромом поликистозных яичников — ацетобелый эпителий. У больных гиперпролактинемией неопухольевого генеза более часто выявляется комбинация дисплазии ШМ, носительство вирусов папилломы человека (ВПЧ) и кондиломатоз, чем у женщин с нормопрولاктинемией (Вишневецкий А. С., Струков Е. Л., 1994). При этом многими исследователями иммуногистохимическим методом было выявлено наличие следов пролактина как в здоровых, так и в злокачественных клетках ШМ. Гиперпролактинемия (в большей степени через рецепторы к пролактину и в меньшей — за счет аутокринной регуляции) может способствовать пролиферации в ШМ раковых клеток (Chen K., 1992).

Интересным является описанный А. Hashi (1996) случай выявления мелкоклеточной карци-

номы ШМ с эктопической секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) у 42-летней пациентки. При иммунологическом исследовании были выявлены типичные нейросекреторные гранулы, секретирующие АКТГ и хромогранин. Пациентке была произведена радикальная гистерэктомия в сочетании с лимфаденэктомией.

Данные о распространенности патологии ШМ у пациенток с прочей эндокринной патологией (заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, репродуктивной системы) в современной литературе отсутствуют.

Однако ввиду того, что ШМ является гормонально-зависимым органом, очевидно, что частота ее патологии у данной категории больных достаточно высокая, что обуславливает необходимость наблюдения и коррекции при условии компенсации основного заболевания.

За последние десятилетия накоплен большой фактический материал в отношении гистофизиологии и патологии ШМ. Эти данные отражены в современных классификациях заболеваний женских половых органов, Международной номенклатуре болезней (том VIII), Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992) и гистологической классификации опухолей женской половой системы (2-я редакция, 1994) [8–10].

Причины возникновения и особенности патогенеза различных фоновых, предраковых процессов и РШМ до конца не изучены, и исследования в этой области в настоящее время продолжают. Тем не менее твердо определена роль некоторых факторов внешней и внутренней среды, оказывающих непосредственное влияние на развитие патологии ШМ.

Все факторы риска можно условно разделить на 2 группы: экзогенные, или средовые, и эндогенные. К факторам риска относятся: раннее менархе, раннее начало половой жизни, чрезмерная сексуальная активность, частая смена половых партнеров, инфекции, передаваемые половым путем, последствия перенесенной травмы ШМ (постабортная, послеродовая), воспалительные процессы органов малого таза, особенности репродуктивного анамнеза, состояние иммунного статуса, влияние табакокурения, производственные вредности и, естественно, состояние гормонального статуса.

В 1947 г. один из крупнейших онкоморфологов М. Ф. Глазунов указал на дисгормональную природу эктопии ШМ. В 50-х годах XX века Н. Buggrows и E. Noring высказали предположение, что влияние эстрогенов, в том числе в физиологических концентрациях, на опухолевый рост связано с усиленным митогенезом. В начале 60-х годов прошлого века Н. И. Вольфсон и Р. М. Соколовский в эксперименте на грызунах отчетливо показали способность эктоцервикса дифференцироваться в многослойный плоский эпителий под влиянием эстрогенов и в цилиндрический — под влиянием андрогенов. Созданная ими модель позволила управлять с помощью гормонов подвижным эпителием влагалища грызунов. Выдвинутое положение подкреплялось данными и о так называемых врожденных эрозиях ШМ, зависимость которых от гормонального статуса чрезвычайно отчетлива.

В 90-х годах XX века опубликованы данные исследований, подтверждающие роль абсолютной или относительной гиперэстрогении в генезе лейкоплакии ШМ. Показаны повышение гонадотропной функции гипофиза, нарушение метаболизма эстрогенов с преобладанием содержания эстрадиола, изменения в соотношении дезоксигенированных и оксигенированных форм 17-кетостероидов в сторону увеличения содержания последних. Отмечено прогрессирование степени неоплазии ШМ на фоне гиперэстрогемии. В других исследованиях было показано, что гиперэстрогения содействует развитию РШМ, а прогестины блокируют фазу инициации опухоли [6].

Основным звеном, играющим исключительно важную роль в развитии неопластических процессов в так называемых эстрогеночувствительных тканях, в том числе в эпителии ШМ, являются эстрогены. Эстрадиол — один из наиболее активных женских половых гормонов обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток эпителия ШМ.

Так, пусковым механизмом в возникновении патологии ШМ при СД является аутоиммунное поражение яичников с образованием аутоантител к их ткани (Григорян О. Р., Мешкова И. П., 2001). Закономерно уменьшается содержание эстрадиола, что приводит к снижению импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамусом и соответственно секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) гипофизом. При этом влияние ГнРГ на ФСГ является менее выраженным, чем на ЛГ. В сложившихся условиях чувствительность яичников к ФСГ снижается, обуславливая вторичное уменьшение высвобождения ЛГ, гипоестрогению и ановуляцию. При этом клетки гранулезы яичников в условиях частого экзогенного введения инсулина и нередко его передозировки усиленно секретируют и высвобождают ингибин, подавляющий секрецию ФСГ и увеличивающий соотношение ЛГ/ФСГ. А на фоне имеющейся инсулинрезистентности все вышеперечисленное приводит к возникновению вторичных поликистозных яичников.

Необходимо отметить, что яичники, кроме специфических рецепторов к гонадотропинам, имеют и рецепторы к инсулину, действие которого через инсулиноподобные факторы роста усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов и снижает выработку тестостерон-эстрогенсвязывающего глобулина. При этом повышается уровень свободного тестостерона в крови, а развивающаяся резистентность к инсулину самостоятельно стимулирует превращение эстрогенов в андрогены, приводя к еще более выраженной гипоестрогении и гиперандрогении (Стекольщикова О. Д., Григорян О. Р., 1998). Кроме того, плохо контролируемый СД часто сопровождается повышением уровня контринсулярных гормонов, таких как кортизол, соматотропный гормон, АКТГ, стимулируя функцию надпочечников и проявления гиперкортицизма (Балаболкин М. И. и соавт., 2002).

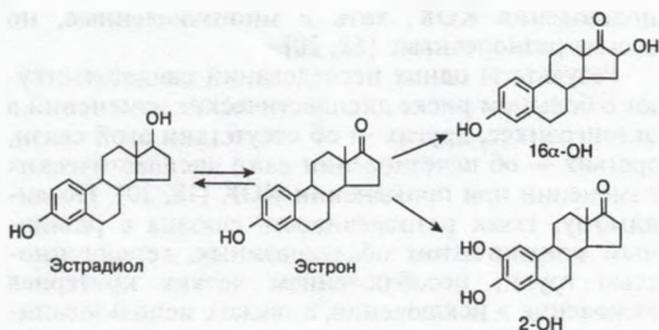


Рис. 1. Основные пути конверсии эстрадиола.

Ферментативная система цитохромов Р-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в 2 основных метаболита: 16α-гидроксистерон (16α-ОН) и 2-гидроксистерон (2-ОН) (рис. 1). Первый из них относится к категории агрессивных гормонов, вызывающих длительный эффект (есть данные, что 16α-ОН способен образовывать ковалентные связи с рецептором, т. е. необратимо взаимодействовать с ним).

Второй метаболит, 2-ОН, обладая умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Давно отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстрогенчувствительных зонах. Более того, установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, имеет место высокий уровень синтеза 16α-ОН, сравнимый с таковым в раковых клетках молочной железы. При этом следует отметить, что в норме эпителиальные клетки ШМ неспособны обеспечивать превращение эстрадиола в 16α-ОН.

Таким образом, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Инфицированные кератиноциты человека проявляют пролиферативную активность *in vitro*, но при этом не имеют опухолевого фенотипа при микроскопическом исследовании. Добавление в культуральную среду экзогенного 16α-ОН превращает клетки в типично раковые. На основании этого становится понятным, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ — необходимое, но недостаточное условие для ракового перерождения. Для формирования необратимой неоплазии необходимы следующие условия: 1) активная экспрессия генов E6 и E7 вируса; 2) индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16α-ОН; 3) индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая и завершает процесс перерождения.

Ключевая роль 16α-ОН в раковом перерождении клеток, инфицированных ВПЧ, подтвер-

ждается прямыми исследованиями и на клетках эпителия ШМ и цервикальной карциномы. По некоторым данным [22] один из основных механизмов малигнизации клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в том, что вирус модифицирует клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать эстрадиол преимущественно в 16α-ОН, который и является прямым активатором экспрессии гена E7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток. Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус (через образование агрессивной формы эстрадиола) создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. Последний в свою очередь, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой — блокирует механизмы развития иммунологической защиты (рис. 2) [2, 11, 19].

Кроме того, при длительной эстрогенной депривации эстрогеновые рецепторы изменяются качественно, становясь более чувствительными к эстрогенам и в то же время обеспечивая селективную активацию определенных генов, что подтверждает гипотезу о так называемой нарушенной рецепторной чувствительности в органах-мишенях у женщин с эндокринопатиями и, в частности, с СД (Григорян О. Р., Анциферов М. Б., 2004).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевая трансформация (инициация) происходит под влиянием прямых канцерогенных воздействий, в то время как гормоны могут вызывать активацию опухолевого роста [22]. Исходя из вышеперечисленного, некоторые исследователи выделяют два типа гормонального канцерогенеза: проторный и генотоксический.

Первый из них является в определенном смысле "естественным" и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на базе физиологических (нередко мутагенных) эффектов гормонов.

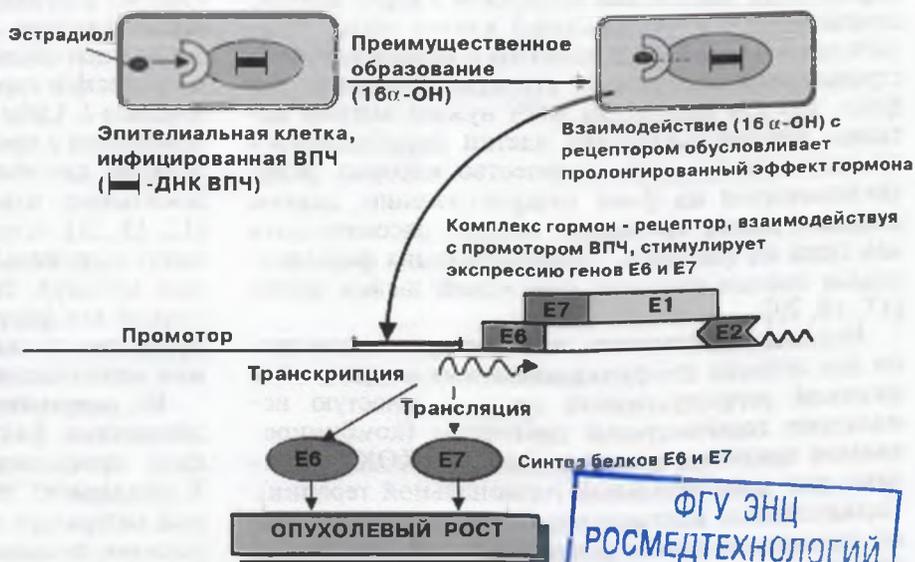


Рис. 2. "Порочный круг" образования опухолевого роста.

ФГУ ЭНЦ  
РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ  
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
г. Москва, 117036,  
ул. Дм. Ульянова, д. 11

При генотоксическом варианте гормоны или продукты их метаболизма ведут себя как истинные канцерогены.

По современным представлениям, превращение эстрогенов в катехолэстрогены и последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является основой для реализации ДНК-повреждающих гормональных эффектов. Риск перехода промоторного варианта в генотоксический повышается при наложении усиленного гормонального сигнала на влияние некоторых факторов внешней среды (например, табачного дыма).

По мнению исследователей, изучающих гиперпластические процессы гормонально-зависимых органов женской репродуктивной системы, однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями доброкачественных заболеваний женских половых органов предполагает сходство патогенетических механизмов их развития. Этим, вероятно, и можно объяснить нередкое последовательное выявление указанных патологических состояний в течение жизни женщины.

И. И. Фролова и И. И. Бабиченко (2004) выявили сочетание клинических проявлений гиперэстрогении с морфологическими изменениями экзоцервикса при дискератозе и CIN. Авторы пришли к выводу, что в группу риска возникновения лейкоплакии ШМ и CIN следует включать пациенток с гинекологической патологией, характеризующейся гиперэстрогенией (миома матки, эндометриоз матки, рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия) [15, 16].

Проведенные авторами [15, 16] иммуногистохимические исследования показали, что в неизменном эпителии ШМ имеются рецепторы к эстрогенам, которые локализируются в ядрах базального и парабазального клеточных слоев. Известно, что клетки этих слоев экзоцервикса обладают митотической активностью, которая увеличивается по мере повышения уровня эстрогенов в крови. При дискератозах ШМ отмечается резкое увеличение количества клеток с рецепторами к эстрогенам и выраженная экспрессия последних в ядрах клеток, сочетающаяся с гиперплазией клеток парабазального слоя и явлениями акантоза с формированием стромальных сосочковых структур. Учитывая тот факт, что для внедрения ВПЧ нужны именно активно пролиферирующие клетки парабазального эпителиального слоя, количество которых резко увеличивается на фоне гиперэстрогении, данное патологическое состояние следует рассматривать как один из факторов, способствующих формированию неопластических поражений шейки матки [17, 18, 20].

Необходимо отметить, что на современном этапе для лечения дисфункциональных нарушений в женской репродуктивной системе зачастую используют гормональные препараты (комбинированные оральные контрацептивы — КОК, препараты для заместительной гормональной терапии). Гормональные контрацептивы оказывают влияние на различные звенья репродуктивной системы, в том числе и на ШМ. Однако исследования, посвященные изучению состояния ШМ в процессе ис-

пользования КОК, хоть и многочисленные, но весьма разноречивые [18, 20].

Результаты одних исследований свидетельствуют о большом риске диспластических изменений в экзоцервиксе, других — об отсутствии этой связи, третьих — об исчезновении даже диспластических изменений при применении КОК [18, 20]. По-видимому, такая разноречивость связана с различным контингентом обследованных, гетерогенностью групп, несоблюдением четких критериев включения и исключения, а также с использованием исследователями различных по составу и дозе экзогенно вводимых половых стероидов.

Наряду с многочисленными сторонниками концепции системной гиперэстрогении имеются также сторонники концепции локальной, или органной, гиперэстрогении. Группой ученых во главе с Г. А. Савицким в 2001—2003 гг. обследовано 600 пациенток, оперированных по поводу миомы матки. Сопоставляли содержание половых стероидов в крови из локтевой и маточных вен. У обследованных концентрация основных половых стероидов в общем кровотоке была близка к норме, при том что уровень эстрадиола и прогестерона в маточных венах превышал норму в 2—3 раза. Кроме того, несколько раз определяли содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-маточных артериол. Содержание половых гормонов в этих порциях крови было выше в 2—8 раз, чем в крови из локтевой вены. С точки зрения R. Hunter (2004) обнаруженные различия в концентрации половых стероидов в разных сосудистых контурах и являются доказательством существования механизма противоточного "переноса" гормонов из яичниковых вен в артериальные сосудистые контуры яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних половых органов [21].

Таким образом, многолетние клинические исследования и экспериментальные данные позволяют предположить, что в организме женщины существует относительно независимая субовариальная система регуляции трубно-маточного, в частности гормонального, гомеостаза, связанная с аномалиями концентрационно-временных параметров специфической гормональной регуляции [24—26]. По мнению J. Liehr (2004), источником качественного изменения в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, могут быть процессы локального и/или внутритканевого метаболизма [12, 13, 21]. А нарушения гормончувствительности могут выражаться как сдвигами в числе рецепторных молекул, так и изменениями их пространственной конфигурации, а также особенностями сопряжения со значительным числом пострецепторных механизмов [23].

На современном этапе исследование роли эндокринных факторов в механизмах диспластических процессов ШМ является перспективным. К сожалению, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе практически не встречаются исследования, посвященные изучению развития патологии ШМ у женщин с заболеваниями желез внутренней секреции.

В связи с изложенным и учитывая накопленный фактический материал, данное направление, на наш взгляд, представляет огромный научный интерес.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баур Г. Цветной атлас по кольпоскопии: Пер. с нем. / Под ред. С. И. Роговской. — М., 2006.
2. Бебнева Т. Н., Прилепская В. Н. // Consilium Medicum. Гинекология. — Т. 1, № 3.
3. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб., 2000.
4. Киселев В. И., Ашрафян Л. А., Бударина С. О. и др. // Consilium Medicum. Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 4.
5. Кондратьева Е. А. // Consilium Medicum. Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4.
6. Коханевич Е. В., Ганина К. П., Суменко В. В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. — Киев, 1997. — С. 49.
7. Межевитинова Е. А. Репродуктивное здоровье и контрацепция у женщин с сахарным диабетом 1-го типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
8. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. — М., 1997.
9. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. — М., 2000.
10. Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. Эктопии и эрозии шейки матки. — М., 2002.
11. Русакевич П. С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. — Минск, 1998.
12. Савицкий Г. А. // Вопр. онкол. — 1991. — № 2. — С. 164—169.
13. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). — СПб., 2000.
14. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Белоцерковцева Л. Д. Клиническая кольпоскопия. — М., 2002.
15. Фролова И. И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
16. Фролова И. И. // Вопр. акуш., гин. и перинатол. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 72—86.
17. Anttila T. et al. // J. A. M. A. — 2001. — Vol. 285, N 1. — P. 47—51.
18. Bernard C., Mougin C., Madoz L. et al. // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 52. — P. 731—735.
19. Brinton L. A., Herrero R., Reeves W. S. et al. // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 51, N 3. — P. 301—306.
20. Castellsague X. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 15. — P. 1105—1112.
21. Hunter R., Cook B., Peysner K. // Eur. J. Obstet. Gynecol. — 1983. — Vol. 14, N 4. — P. 225—232.
22. Israels L., Israels E. // The Oncologist. — 1999. — Vol. 4, N 4. — P. 332—339.
23. Jeng M.-H., Shupnic M. A., Bender T. P., Santen R. J. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 4164—4174.
24. Liehr J. G. // Polycycl. Arom Compounds. — 1994. — Vol. 6. — P. 229—239.
25. Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M. et al. // J. Pathol. — 1999. — Vol. 189. — P. 12—19.
26. Zur Hausen H. // Lancet. — 1994. — Vol. 8903. — P. 955—957.

Поступила 12.08.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.357:577.175.3221.012.6

А. Г. Габибов<sup>1</sup>, Н. А. Пономаренко<sup>1</sup>, И. И. Воробьев<sup>1</sup>, Д. И. Баирамашвили<sup>1</sup>, В. Д. Кнорре<sup>1</sup>,  
А. М. Шустер<sup>2</sup>, В. А. Мартыанов<sup>2</sup>, И. К. Крылов<sup>4</sup>, В. А. Бурмистров<sup>4</sup>, И. И. Дедов<sup>3</sup>,  
А. И. Мирошников<sup>1</sup>

## ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ. РАСТАН — ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ГОРМОН РОСТА ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, <sup>2</sup>ЗАО "Мастерклон", <sup>3</sup>ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, <sup>4</sup>ООО "Фармстандарт"

Развитие современной фармакологии невозможно представить без использования методов генетической инженерии (технологии рекомбинантных ДНК). Успехи медицины все более базируются на активном применении белковых препаратов, полученных с помощью технологии переноса наследственной информации (генов) из одного организма в другой.

Появление возможности экспрессировать чужеродные гены в клетках различных организмов (как эукариот, так и прокариот) стало одним из революционных событий в науке последних двух десятилетий XX столетия и заложило основы современной биотехнологии. Получение новых лекарств на основе рекомбинантных белков по своей значимости для практического здравоохранения можно сравнить с успехами Дженнера и Пастера в области вакцинации и с открытием в середине XX века эры антибиотиков. Гетерологическая экспрессия белков наряду с расшифровкой генома человека сделала принципиально возможным создание основ для "компенсирующей", или "ингибирующей", терапии белками, закодированными в геноме и произ-

веденными в необходимых количествах другими клетками-хозяевами. Символично, что первые практические успехи, достигнутые с помощью технологии рекомбинантных ДНК, относятся к области молекулярной эндокринологии. В 80-е годы прошлого столетия компании "Genentech" первой удалось получить генно-инженерный инсулин человека в *Escherichia coli* [6]. К концу первой декады XXI века рынок генно-инженерных препаратов может достичь десятков миллиардов долларов США [14]. Инсулин занимает одно из лидирующих положений в этом секторе (около 15% рынка), уступая лишь эритропоэтину (26% рынка). Вместе с тем рекомбинантные цитокины, колониестимулирующие факторы и рекомбинантные антитела становятся также незаменимыми в практике врача, и уровни их продаж достигают миллиардных отметок [14] (табл. 1).

Тем не менее на пути создания рекомбинантных белковых лекарственных средств есть еще много трудностей как фундаментального, так и организационного характера. Общая стратегия развития современной молекулярной биологии, биохимии,

Таблица 1

Рекомбинантные терапевтические белки с объемами продаж более 500 млн \$ в год

Наименование продукта	Объем продаж, млн \$	Начало продаж, г.
Генно-инженерный инсулин человека	5340	1982 (США)
Гормон роста человека	1760	1985 (США)
Интерферон $\alpha$	2700	1986 (США)
Эритропоэтин	8800	1989 (США)
ГКСФ	2520	1991 (США+ЕС)
Фактор крови VIII	670	1992 (США)
Интерферон $\beta$	2200	1993 (США)
Глюкоцереброзидаза	740	1994 (США)
Фолликулостимулирующий гормон	1000	1995 (ЕС)
Фактор крови VII $\alpha$	630	1996 (ЕС)

микробиологии обеспечивает создание новых векторов для переноса генетической информации, разработку штаммов усовершенствованных прокариотических клеток, дрожжей, способов поддержания перевиваемых культур клеток млекопитающих, эффективных схем очистки рекомбинантных белков и методов промышленной биотехнологии с использованием крупномасштабных биореакторов. На современном этапе развития медицинской биотехнологии резервы использования прокариотических клеток-хозяев практически исчерпаны. Белки большой молекулярной массы трудно производить в *Escherichia coli* в биотехнологически оправданных количествах. Для обеспечения своей функциональной активности они требуют адекватной посттрансляционной модификации. В этой связи на повестку дня поставлен вопрос использования эукариотических клеток млекопитающих. В частности, это относится к терапевтическим антителам, факторам свертывания крови, молекулам адгезии. Переход от микроорганизмов к культурам животных клеток удорожает производство белковых продуктов на порядки. Однако все промышленно развитые страны мира активно включились в эту биотехнологическую гонку и пошли по пути создания национальных и транснациональных исследовательских и промышленных центров.

Особого внимания в работе с рекомбинантными белками и продвижении их на рынок требуют вопросы биобезопасности и патентной чистоты. Белковая молекула, произведенная в чужеродной клетке-хозяине, может быть выделена с примесями, в том числе с фрагментами ДНК клетки-хозяина, ее белками, полисахаридами и эндотоксинами. Применение препаратов с указанными контаминациями чревато серьезными осложнениями в области иммунопатологии [15].

На фармацевтическом рынке присутствуют как оригинальные препараты, так и дженерики — воспроизведенные копии оригинальных препаратов. Ситуация с химически синтезированными препаратами достаточно понятная: в большинстве стран по истечении срока патентной защиты на оригинальный препарат другие компании могут предлагать дженерик после стандартной демонстрации его биологической эквивалентности и безопасности.

В отношении так называемых биодженериков, т. е. аналогов биосинтетических препаратов, вопрос "оригинальности" и "воспроизведенности" является более сложным. Многие такие лекарства представляют собой точные биосинтетические копии обычных белков человека и поэтому не могут полностью рассматриваться как оригинальные препараты. Как правило, патентная защита биосинтетических препаратов распространяется на способ производства, но при универсальности методик, заложенных в фундаментальные основы молекулярной и клеточной биологии, заранее предусмотренные изменения в схеме получения биодженерика обеспечивают патентную чистоту препарата. В то же время демонстрация биоэквивалентности биодженерика — достаточно сложная задача. В этой связи практическому врачу важно понимать возможные отличия биодженериков от оригинальных препаратов, связанные со способом их получения и реализацией системы контроля качества субстанции и готовой лекарственной формы.

Биотехнологическая промышленность России в "дореккомбинантную эру" находилась на одном из передовых рубежей. Научный потенциал нашей страны позволял сделать эффективный переход к промышленному освоению технологии рекомбинантных ДНК, чего, к сожалению, не случилось по известным политическим и экономическим причинам. Сегодня фармацевтические генно-инженерные белки, являясь весьма дорогостоящей составляющей страховой медицины в развитых странах, практически недоступны для нашего населения из-за высокой стоимости и несовершенства организационных структур национального здравоохранения. В то же время современные тенденции к улучшению лекарственного обеспечения, в том числе рекомбинантными препаратами, обеспечивают возрастающую финансовую нагрузку на бюджет здравоохранения и также ограничивают количество пациентов, которые могут получить терапию такими лекарствами. Создание отечественной платформы производства этих препаратов позволит внести значительный вклад в решение проблемы биобезопасности России, а также заложить основы импортозамещения. Уже предприняты первые попытки сократить отставание в биотехнологии от ведущих промышленно развитых государств, наметившееся в последние годы. Создание и внедрение отечественной технологии производства инсулина явились знаковым событием для нашей страны [1, 4, 5]. Обеспечение "биотехнологической самостоятельности" России является первоочередной составляющей отечественной медицины и биологии. В Институте биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова (ИБХ РАН) в содружестве с научными учреждениями РАН и при участии компаний "Мастерклон" и "Фармстандарт" ведутся активная разработка и внедрение в производство целой линии генно-инженерных белковых препаратов медицинского назначения. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся 20 генно-инженерных препаратов, в том числе инсулин человека (инсуран), гормон роста человека (соматотропин), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

(ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ).

В этом ряду особое место занимает препарат "Растан" — рекомбинантный гормон роста человека, второй после инсулина (Инсуран®) препарат, произведенный в ИБХ РАН. В 2006 г. "Растан" был разрешен к применению в РФ и производится в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения во флаконах по 4 МЕ (1,3 мг). Интерес к нему обусловлен потребностями детской эндокринологии [9], а также наметившимися в последнее время тенденциями применения его и в других областях медицины [12, 13].

Известно, что патология роста занимает третье место в структуре детской эндокринной патологии. Задержка роста — это гетерогенное состояние, сопровождающее многие эндокринные, соматические и генетические заболевания. Наиболее выраженные клинические проявления и тяжелый прогноз заболевания имеют дети, страдающие соматотропной недостаточностью [16].

Определение аминокислотной последовательности соматотропина — гормона роста человека (ГРЧ) и клонирование кодирующего участка его гена позволили в начале 80-х годов XX века произвести первые препараты рекомбинантного гормона роста человека (рГРЧ) для применения в медицинской практике [8, 11]. Осуществляя комплексный подход к проблеме, коллектив авторов задался целью получить патентно-чистый препарат, не отличающийся по качеству и терапевтической эффективности от зарубежных аналогов, производимых ведущими фармацевтическими компаниями, организовать его производство, доклинические и клинические исследования.

Основные этапы исследований, на основе которых создавалась технология производства активной фармацевтической субстанции рГРЧ, включали:

- конструирование плазмиды и создание штамма-продуцента;
- разработку лабораторного метода получения субстанции соматотропина;
- разработку опытно-промышленной технологии выделения и очистки рГРЧ;
- разработку методов контроля и создание стандарта качества на субстанцию рГРЧ;
- доклинические и клинические испытания рГРЧ.

#### Конструирование плазмиды и создание штамма-продуцента рГРЧ

В данном проекте перед нами стояла задача сконструировать плазмиду, детерминирующую синтез рекомбинантного белка, и создать высокопродуктивный бактериальный штамм-продуцент, позволяющий получать рекомбинантный соматотропин с высоким выходом и по упрощенной технологии [3].

В ходе решения этой задачи нами была сконструирована плазида рES1-6 (рис. 1), кодирующая полипептид с последовательностью рГРЧ и состоящая из: NdeI/ XhoI-фрагмента ДНК плазмиды рET22b(+), содержащего промотор и терминатор

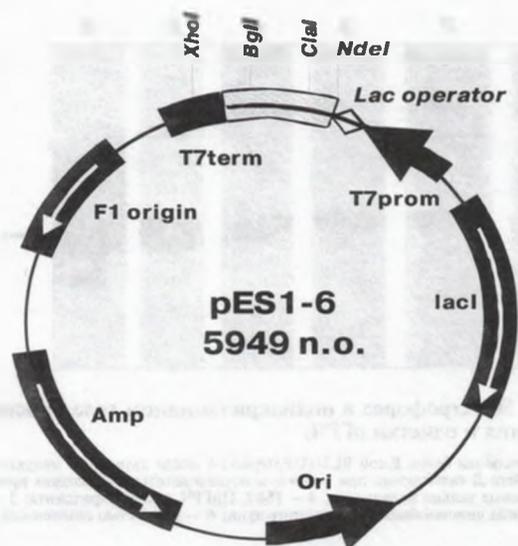


Рис. 1. Физическая карта рекомбинантной плазмиды рES1-6.

Указаны сайты эндонуклеаз рестрикции. Ori — участок инициации репликации плазмиды; F1 origin — участок инициации репликации бактериофага F1; Amp — ген устойчивости к ампициллину; lac I — ген репрессора лактозного оперона; T7prom — промотор транскрипции; T7term — терминатор транскрипции; Lac operator — оператор лактозного оперона E.coli; S1 — ген рекомбинантного соматотропина человека.

транскрипции T7-РНК-полимеразы, усилитель трансляции гена 10 фага T7 и ген β-лактамазы, а также NdeI/XhoI-фрагмента ДНК, содержащего последовательность искусственного гена рГРЧ. Эта плазида несет в качестве генетического маркера ген β-лактамазы, определяющей устойчивость трансформированных плазмидой рES1-6 клеток E. coli к ампициллину. На основе полученной плазмидной конструкции был создан штамм-продуцент E. coli BL21(DE3)/рES1-6, обеспечивающий синтез рГРЧ в количестве 60—70% от суммарного содержания белка клеток. Уровень экспрессии рГРЧ не изменялся в ходе шести последовательных циклов культивирования, таким образом, полученный штамм пригоден для крупномасштабной ферментации.

В ходе выполнения этой части работы удалось, на наш взгляд, обеспечить ряд преимуществ предлагаемой конструкции. Во-первых, в использовании при химико-ферментативном синтезе гена соматотропина максимально широкого набора кодонов, являющихся оптимальными для продукции белка в E. coli, расположение которых в синтетическом гене устраняет возможность образования на синтезируемой мРНК протяженных "шпилек", потенциально ингибирующих трансляцию. Во-вторых, применение для биосинтеза рекомбинантного белка оптимальных регуляторных элементов, контролирующих его экспрессию: T7-lac промотора для предотвращения базальной экспрессии гена до момента начала индукции и высокого уровня транскрипции соответствующей мРНК при индукции, высокоэффективного терминатора транскрипции T7 и блока различных стоп-кодонов, включающих биосинтез удлиненных вариантов рекомбинантного соматотропина. В-третьих, преимущество предлагаемого штамма E. coli заключается в использовании бактерий с фенотипом Lon

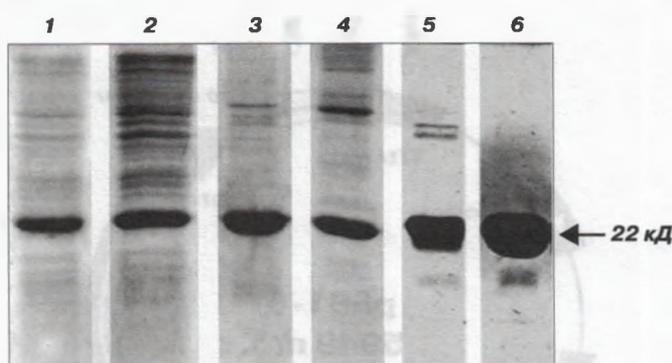


Рис. 2. Электрофорез в полиакриламидном геле биосинтеза, выделения и очистки рГРЧ.

1, 2 — тотальный белок *E. coli* BL21(DE3)/pES1-6 после двух часов индукции 1 мМ изоприл-бета-D-галактозидом при 1-м и 6-м последовательных пассажах культуры; 3 — очищенные тела включения; 4 — [Met-1]pГРЧ после рефолдинга; 5 — [Met-1]pГРЧ после анионообменной хроматографии; 6 — полностью очищенный рГРЧ.

ОтрТ, что исключает возможность протеолитического расщепления синтезируемого *de novo* рекомбинантного соматотропина и загрязнения выделяемого белка наиболее активными протеазами *E. coli*.

Полученный штамм-продуцент *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES1-6 является суперпродуцентом. При индукции изопропилтио-β-D-галактозидом происходит эффективный биосинтез рекомбинантного соматотропина, который накапливается в клетках в количестве более 60% суммарного белка бактерий.

#### Разработка лабораторного метода получения субстанции рГРЧ

Важнейшим этапом любого биотехнологического производства является создание лабораторного регламента. Нам необходимо было разработать высокоэффективный метод получения рГРЧ, отвечающего всем требованиям Европейской и Американской фармакопей.

Полученный штамм-продуцент *E. coli* BL21(DE3)/pES1-6 обладал продуктивностью 300 мг целевого белка в литре культуры при выращивании в колбах. Синтезируемый рГРЧ, содержащий дополнительный остаток метионина на N-конце молекулы — [Met-1]pГРЧ, был практически полностью локализован во фракции нерастворимых белков [2] в составе так называемых "телц включения" (ТВ). Локализация целевого белка в ТВ существенно облегчает его первичную очистку, однако требует проведения процедуры рефолдинга — восстановления набора дисульфидных связей и пространственной структуры белка вне живой клетки.

Для разработки эффективной методики рефолдинга целевого продукта из ТВ был применен многофакторный анализ процесса [7], позволяющий одновременно оценивать влияние многих параметров процесса на выход целевого белка и его основные свойства. Общая схема рефолдинга, использованная нами для рГРЧ, включала растворение ТВ при помощи денатурирующего агента гуанидинхлорида, химическое восстановление дисульфидных связей при помощи дитиотреитола и

последующее формирование дисульфидных связей, характерных для нативного соматотропина человека.

Полученный путем рефолдинга метионин-рГРЧ выделяли солевым осаждением с последующей анионообменной хроматографией, с градиентом концентрации NaCl при pH 9,0 (рис. 2). Полученный полупродукт обладал чистотой > 95% по данным белкового гель-электрофореза.

Поскольку при цитоплазматической экспрессии белков в *E. coli* первым аминокислотным остатком всегда является метионин, получаемый рГРЧ также содержал дополнительный N-концевой остаток метионина. Удаление этого остатка является абсолютно необходимой процедурой, поскольку рГРЧ с N-концевым метионином проявляет иммуногенность [10], что может потенциально привести к появлению у пациентов антител, нейтрализующих вводимый рГРЧ, и потере эффективности заместительной терапии.

Для удаления N-концевого остатка метионина нами была выбрана лейциновая аминопептидаза *Aeromonas proteolytica*, использование которой позволяет практически полностью отделять остаток метионина без детектируемого накопления продуктов расщепления последующих амидных связей.

Процесс отщепления остатков метионина контролировали при помощи изократической обращеннофазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Было показано, что при проведении гидролиза в соотношении фермент — субстрат 1:1000 при концентрации [Met-1]pГРЧ 4 мг/мл в течение 8 ч пик [Met-1]pГРЧ на хроматограмме не выявлялся, что соответствовало уровню гидролиза более 96%.

Полученный рГРЧ подвергали окончательной очистке при помощи препаративной ОФ ВЭЖХ на носителе с привитыми группами C4 в градиенте концентрации n-пропанола при pH 7,0 и последующей гель-фильтрации.

#### Разработка опытно-промышленной технологии выделения и очистки рГРЧ

Создание стабильного высокопроизводительного штамма — продуцента соматотропина и разработка технологии его культивирования позволили разработать опытно-промышленную технологию получения фармакопейной субстанции рГРЧ из ТВ. Как уже было отмечено выше, одной из основных задач исследования было максимально полно использовать накопленный опыт по созданию технологии выделения и очистки субстанции генно-инженерного инсулина человека, в том числе и аппаратного оформления процесса, на тех стадиях, на которых это позволяет коэффициент масштабирования.

Процесс получения субстанции соматотропина состоит из трех основных этапов: получения рекомбинантного белка (РБ) — Met-соматотропина в мономерной форме (включая восстановление и ренатурацию РБ с последующей его очисткой), получения рГРЧ из РБ ферментативным отщеплением N-концевого аминокислотного остатка метионина

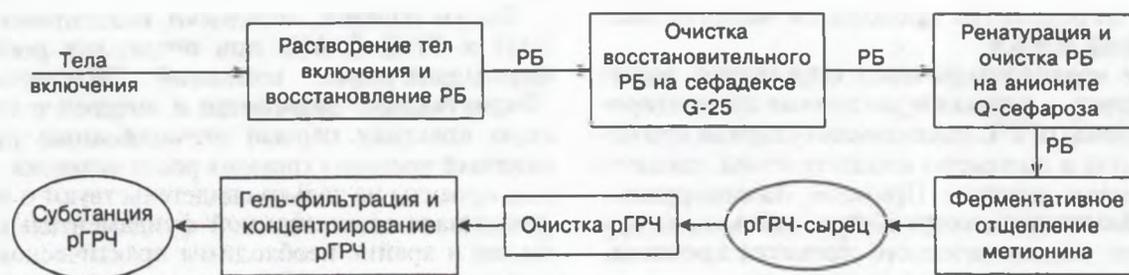


Рис. 3 Технологическая схема получения АФС рГРЧ.

и очистки соматотропина с получением фармакопейной субстанции. Технологическая схема получения субстанции рГРЧ представлена на рис. 3.

Были проведены 20-кратное масштабирование процесса ферментации штамма-продуцента и оптимизация процессов рефолдинга и очистки. В ходе рефолдинга применялось аппаратное оформление процесса, ранее разработанное для технологии производства инсулина. Перед этой стадией обессоливали раствор денатурированного рГРЧ на колонке с сефадексом G-25 для удаления денатурирующего агента.

Ферментативное отделение N-концевого аминокислотного остатка метионина производили под действием лейциновой аминопептидазы *Aeromonas proteolytica*, как это было описано выше, но время реакции было значительно уменьшено для снижения уровня образования побочных продуктов. Выход на стадии достигал 82%.

Для последующей очистки рГРЧ был использован декстрановый сорбент с привитыми группами С4, n-пропанол заменили на более экономичный и менее токсичный этанол. В результате получили рГРЧ фармакопейной чистоты по основным показателям нормативной документации. Выход на стадии составил 79%.

На завершающей стадии получения субстанции рГРЧ использовали гель-фильтрацию, отделяя препарат от номинируемых низко- и высокомолекулярных примесей и перевода рГРЧ в фармакопейный раствор. Выход составлял около 96%, содержание номинируемых примесей соответствова-

ло требованиям Фармакопейной статьи предприятия (ФСП).

### Разработка методов контроля и создание стандарта качества на субстанцию рГРЧ

В соответствии с отечественными и международными требованиями к производству лекарственных препаратов в ходе наших дальнейших исследований был разработан стандарт качества на субстанцию рГРЧ — ФСП 42-0549-5553-04 — "Соматотропин человеческий", 2004 г.

Характеристики, заложенные в национальный стандарт качества рГРЧ, принципиально отличаются от таковых для субстанции инсулина, поскольку и тот и другой препарат создан на основе методов рекомбинантных ДНК, и характер номинируемых примесей отличается незначительно и определяется в основном физико-химическими свойствами соответствующих белков.

В табл. 2 приведены некоторые показатели качества созданного нами национального стандарта субстанции рГРЧ в сравнении с требованиями Британской фармакопеи.

Из табл. 2 видно, что субстанция соматотропина, так же как и АФС других генно-инженерных белков, должна быть охарактеризована качественно и количественно (показатели "подлинность" и "количественное определение"). Для определения первого показателя дополнительно используется метод ионообменной ВЭЖХ, а биологические методы не применяются. Количе-

Таблица 2

### Сравнительные показатели качества фармакопейной субстанции рГРЧ человека за рубежом и в РФ

Показатель качества	ФСП 42-0549-5553-04 "Соматотропин человеческий"	British Pharmacopeia 2004 Somatotropin bulk solution
Иммунореактивные белки штамма-продуцента	Твердофазный ИФА. Не более 3 нг/мг соматотропина	—
Остаточная ДНК штамма-продуцента	Метод гибридизации. Не более 10 пг/мг соматотропина	—
Бактериальные эндотоксины	ОФС-42-0002-00. Предельное содержание не более 5 ЭЕ/мг соматотропина	Менее 5 ЭЕ/1мг соматотропина
Димеры, полимеры	Номинируемые примеси	
Родственные белки	ВЭЖХ гель-фильтрация. Не более 4%	ВЭЖХ гель-фильтрация. Не более 4%
Дезамидированные формы	ВЭЖХ обращеннофазовая. Не более 6%	ВЭЖХ* обращеннофазовая. Не более 6%
Стерильность	ВЭЖХ ионообменная. Не более 5%	ВЭЖХ* обращеннофазовая. Не более 6%
Количественное определение	ГФ XI. Должен быть стерильным	Должен быть стерильным
	ВЭЖХ гель-фильтрация. От 1,18 до 1,40 мг соматотропина в 1 мл**	ВЭЖХ гель-фильтрация. Не менее 91 и не более 105%

ственное определение проводится методом эксклюзионной ВЭЖХ.

Так же хроматографически определяют родственные белки, в основном различные дезамидированные формы рГРЧ, высокомолекулярные примеси — димеры и полимеры соматотропина, расщепленную форму гормона. Примеси, номинируемые этими показателями, могут образовываться как при нарушении технологического процесса производства субстанции, так и при ее хранении.

Характерными для генно-инженерных фармацевтических белков показателями качества субстанции соматотропина являются содержание иммунореактивных примесей и содержание ДНК клеток штамма-производителя. Для определения иммунореактивных примесей нами был разработан и внедрен метод твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание иммунореактивных примесей не должно превышать 3 нг/мг соматотропина.

Остаточную ДНК штамма-производителя определяют с помощью метода гибридизации, для чего используют биотинилированную ДНК клеток хозяина и ее реакцию взаимодействия с конъюгатом стрептовицина и щелочной фосфатазы. Содержание остаточной ДНК не должно превышать 10 пг/мг рГРЧ.

#### Доклинические и клинические испытания рГРЧ

Доклинические испытания включали в себя исследование острой и субхронической токсичности, а также доклинической эффективности, которые показали, что препарат "Растан" не отличается от зарегистрированного в РФ препарата "Генотропин<sup>®</sup>" (Pharmacia & Upjohn) по активности и безопасности у животных.

Изучение клинической эффективности и безопасности препарата "Растан" проводилось под руководством проф. В. А. Петерковой в Институте детской эндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН — ЭНЦ РАМН (дир. — акад. И. И. Дедов). Полученные в ходе исследования данные позволяют судить о высокой эффективности и безопасности препарата "Растан<sup>®</sup>", не уступающих зарубежным аналогам.

Таким образом, научными коллективами ИБХ РАН и ЭНЦ РАМН при поддержке российских фармацевтических компаний "Мастерклон" и "Фармстандарт" разработан и внедрен в клиническую практику первый отечественный рекомбинантный препарат гормона роста человека. Подобные проекты не только свидетельствуют о высоком потенциале отечественной фундаментальной науки, но и крайне необходимы практическому здравоохранению для обеспечения пациентов современными высокоэффективными лекарственными препаратами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баирамашвили Д. И. // Рос. хим. журн. — 2005. — Т. 49, № 1. — С. 34—45.
2. Воробьев И. И., Пономаренко Н. А., Александрова Е. С. и др. // Биотехнология. — 2005. — № 5. — С. 44—48.
3. Габитов А. Г., Пономаренко Н. А., Воробьев И. И. и др. Рекомбинантная плазмидная ДНК pES1-6, кодирующая полипептид соматотропин, и штамм *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES1-6-производитель рекомбинантного соматотропина. — Пат. 2233879 РФ, 2004.
4. Гусаров Д. А., Востриков В. В., Ручко Е. А., Баирамашвили Д. И. // Биотехнология. — 2006. — № 2. — С. 44—49.
5. Патрушев Л. И., Баирамашвили Д. И., Мирошников А. И. Штамм бактерий *Escherichia coli* BL-07 — производитель инсулина человека. — Пат. 2267534 РФ, 2006.
6. Chen G. Q., Gouaux E. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94, N 25. — P. 13431—13436.
7. Clark A. J., Adeniyi-Jones R. O., Knight G. et al. // Lancet. — 1982. — Vol. 2, N 8294. — P. 354—357.
8. Cronin M. J. // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 131, N 1, Pt 2. — P. S5—S7.
9. Darendeliler F., Hindmarsh P. C., Brook C. G. // Horm. Res. — 1990. — Vol. 33, N 2—4. — P. 128—136.
10. Kaplan S. L., Underwood L. E., August G. P. et al. // Lancet. — 1986. — Vol. 1, N 8483. — P. 697—700.
11. Le H. V., Trotta P. P. // Bioprocess Technol. — 1991. — Vol. 12. — P. 163—181.
12. Lombardi G., Colao A., Ferone D. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 48. — Suppl 4. — P. 38—42.
13. Low J. F., Herndon D. N., Barrow R. E. // Lancet. — 1999. — Vol. 354, N 9192. — P. 1789.
14. Rader R. A. // Biopharmaceutical products in the US European markets. 5-th ed. Rockwill, 2005.
15. Schmetzer O., Moldenhauer G., Riesenberger R. et al. // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174, N 2. — P. 942—952.
16. Vimpani G. V., Vimpani A. F., Lidgard G. P. et al. // Br. Med. J. — 1977. — Vol. 2, N 6084. — P. 427—430.

Поступила 17.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64:312.6]-053.2(470)

Л. Н. Щербачева, Т. Ю. Ширяева, Ю. И. Сунцов, Т. Л. Кураева

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

За последнее 10-летие результаты эпидемиологических исследований в разных странах свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа среди детей. По данным IDF, в настоящее время в мире зарегистрировано 430 000 детей, больных СД. Ежегодный прирост составляет 3%. В 2003 г. зарегистрировано 65 000 новых случаев заболевания СД. В Россий-

ской Федерации эпидемиологические исследования начали проводить относительно недавно. В 1996 г. создан Государственный регистр СД (ГРСД). Мониторинг основных эпидемиологических показателей СД 1-го типа в детской популяции РФ — неотъемлемая часть организации лечебно-профилактической помощи детям. ГРСД позволяет объективно оценивать эпидемическую ситуацию в Рос-

сии, отдельных федеральных округах и регионах, расположенных на различных географических территориях, оценивать качество оказания лечебно-профилактической помощи детям, прогнозировать заболеваемость и планировать мероприятия, направленные на повышение эффективности детской диабетологической службы. С 2001 г. в Институте детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН проводят анализ заболеваемости и распространенности СД 1-го типа у детей в РФ с помощью специально разработанных анкет. Анкеты были направлены в комитеты здравоохранения субъектов РФ главным детским эндокринологом и включали вопросы по количеству, возрастному и половому составу детей с СД 1-го типа на конец отчетного года и о впервые выявленных в отчетном году случаях. В 2003 г. впервые получены и проанализированы анкетные данные из всех 89 регионов РФ и прослежена динамика эпидемиологических показателей в период с 2001 по 2003 г. Рассчитывали показатели заболеваемости, распространенности и смертности на 100 000 детского населения (ДН), в качестве сведений о количественном и возрастном составе ДН в субъектах РФ при вычислениях использовали данные "Всероссийской переписи населения 2002". Для расчета коэффициентов заболеваемости, элиминирующего влияние различной возрастной структуры, вычисляли стандартизованные коэффициенты методом прямой стандартизации, который применяется в тех случаях, когда имеются сведения о возрастном составе сравниваемых групп населения и о возрастном распределении заболевших. Вычисляют по возрастные показатели заболеваемости, а за стандарт берут возрастной состав населения. Стандартизованные коэффициенты представляют показатели заболеваемости сравниваемых групп населения такими, какими они являлись бы, если бы эти группы имели одинаковый возрастной состав. Нами использован мировой стандарт детской популяции, в которой подгруппы детей (0—4, 5—9, 10—14 лет) распределены в равном процентном соотношении по возрасту и полу. Исчисляемые в каждой возрастной группе показатели заболеваемости на 100 000 населения перемножаются на соответствующие числа возрастного распределения стандарта, произведения делятся на 100, 1000, 10 000 в зависимости от того, как был насчитан стандарт, и суммируются, в результате получают стандартизованные коэффициенты заболеваемости на 100 000 населения. Для анализа тренда заболеваемости за 2001—2003 гг. нами рассчитаны следующие показатели: 1. Абсолютный прирост/убыль, характеризующий изменение явления за интервал времени. Получают путем вычитания из

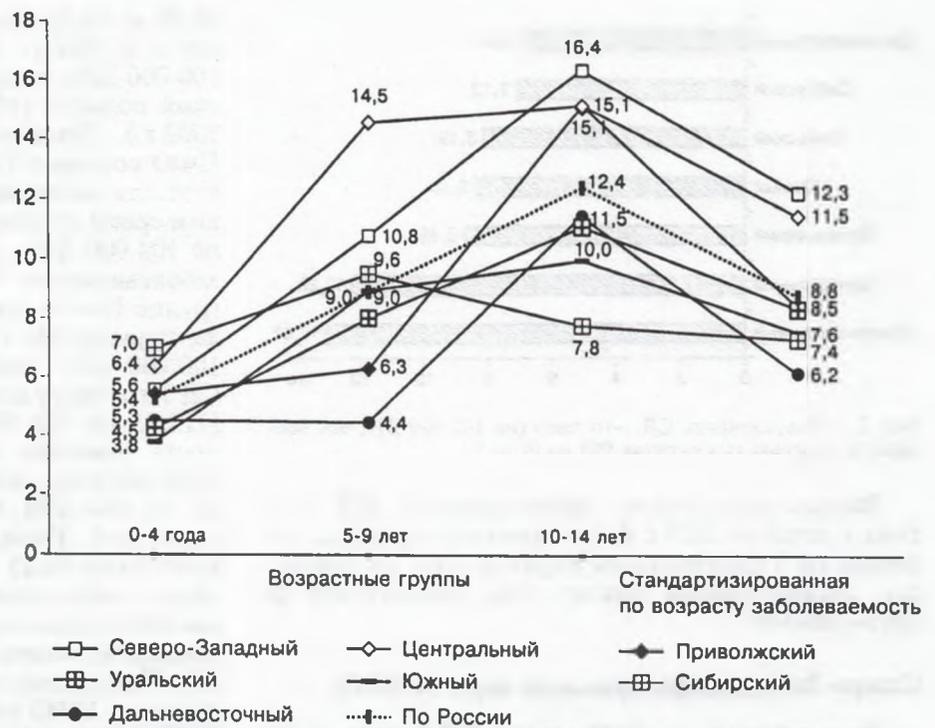


Рис. 1. Заболеваемость (на 100 000 ДН, ось ординат) по возрастным группам в федеральных округах РФ на 01.01.04.

данных последующего периода данных предыдущего. Если ряд возрастает, прирост положительный, если убывает — отрицательный. 2. Темп роста/снижение показывает соотношение в процентах последующего и предыдущего уровней. Если прирост положительный, то показатель более 100%, если отрицательный — менее 100%. 3. Темп прироста показывает, на сколько процентов увеличился или уменьшился уровень явления, вычисляется путем вычитания из показателя темпа роста 100. Если прирост положительный, показатель более 0, если отрицательный — менее 0. 4. Абсолютное значение 1% прироста характеризует значение ("стоимость") 1% прироста изучаемого явления. Показатель может быть вычислен путем деления абсолютного прироста на темп прироста. (Является одним из самых существенных, поскольку "стоимость" 1% темпа роста и прироста в различных совокупностях разная.)

На 01.01.04 в России зарегистрировано 14 690 детей в возрасте от 0 до 14 лет, больных СД 1-го типа. Число новых случаев заболевания в 2003 г. составило 2475. В среднем по РФ распространенность СД 1-го типа составила 55,27 (24,88—90,63), заболеваемость — 9,24 (3,39—14,06), смертность — 0,08 (0—0,26) на 100 000 ДН. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составил 8,84 (6,20—12,26) на 100 000 ДН. Показатель заболеваемости увеличивался с возрастом и был наибольшим в 10—14 лет (12,45 на 100 000 ДН; рис. 1). Заболеваемость была более высокой среди сельского населения (10,27 против 8,92 на 100 000 ДН). В целом по России основные эпидемиологические показатели были близки к средним показателям в мире и сохраняли в своем развитии те же тенденции, что и в предыдущие годы (2001—2002 гг.).

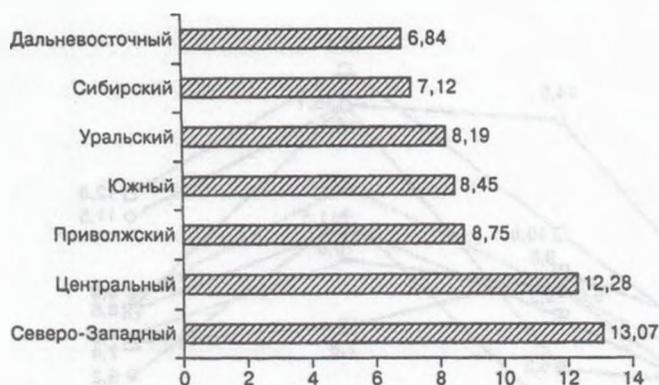


Рис. 2. Заболеваемость СД 1-го типа (на 100 000 ДН, ось абсцисс) в федеральных округах РФ на 01.01.04.

Распространенность, заболеваемость СД 1-го типа у детей за 2003 г. были проанализированы отдельно по 7 федеральным округам (рис. 2). Проведен сравнительный анализ этих показателей за 2001—2003 гг.

#### Северо-Западный федеральный округ (СЗФО)

Зарегистрировано 1812 детей с СД 1-го типа, из них 325 заболели в 2003 г. Самая высокая заболеваемость в округе зарегистрирована в Санкт-Петербурге и Вологодской области (20,90 и 20,50 на 100 000 ДН соответственно), наименьшая — в Ненецком АО (0 на 100 000 ДН). Самая высокая распространенность отмечена в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (116,42 и 103,72 на 100 000 ДН соответственно), наименьшая — в Ненецком АО (52,09 на 100 000 ДН). Средний показатель смертности составил 0,099 на 100 000 ДН. Среди сельского населения как заболеваемость, так и распространенность были более высокими, чем среди городского (16,44 против 10,84 и 112,18 против 76,54 на 100 000 ДН). Показатель заболеваемости по возрастным группам был наивысшим в группе 10—14 лет (16,38 на 100 000 ДН) при стандартизованном по возрасту показателе 12,26 на 100 000 ДН. В целом в СЗФО зарегистрированы наивысшие по России средние показатели распространенности (76,66 на 100 000 ДН) и заболеваемости (13,07 на 100 000 ДН).

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил 0,73, что ниже показателя за 2001—2002 гг. (1,15), темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. составили соответственно 105,92 и 5,92%, значение 1% прироста было равным 0,12. В 2001—2002 гг. эти показатели составили соответственно 110,28, 10,28% и 0,11. Таким образом, повышение уровня заболеваемости СД 1-го типа в СЗФО в 2003 г. сохранялось при некотором снижении темпов ее прироста.

#### Центральный федеральный округ (ЦФО)

В регионе зарегистрировано 4136 детей, больных СД 1-го типа, в возрасте от 0 до 14 лет, из них 709 заболели в 2003 г. Наибольшая заболеваемость отмечена в Москве, Тульской, Орловской и Воронежской областях (соответственно 16,15, 15,50,

15,28 и 14,70 на 100 000 ДН), причем, оставаясь, как и в 2002 г., максимальной в Москве (14,1 на 100 000 ДН), она значительно повысилась в Орловской области (15,28 против 7,2 на 100 000 ДН в 2002 г.). Средний показатель заболеваемости в ЦФО составил 12,28 на 100 000 ДН. Средний показатель заболеваемости в округе был более высоким среди сельского населения (13,71 против 10,77 на 100 000 ДН), так же как и в 2002 г. Показатель заболеваемости был наивысшим в возрастной группе 10—14 лет (15,15 на 100 000 ДН), при стандартизованном по возрасту показателе 11,51 на 100 000 ДН. Максимальной распространенность СД 1-го типа у детей оказалась в Липецкой области (115,73 на 100 000 ДН), высокая распространенность отмечена в Москве, Владимирской, Тверской областях (соответственно 99,20, 85,00 и 79,68 на 100 000 ДН), наименьшая — в Рязанской, Белгородской, Ивановской, Курской областях (соответственно 54,03, 59,70 и 60,60 на 100 000 ДН). Высокая заболеваемость соответствовала высокой распространенности СД. Средний показатель распространенности в ЦФО составил 73,77 на 100 000 ДН. Показатель смертности был равным 0. Таким образом, ЦФО оказался на 2-м месте в РФ после СЗФО по показателям заболеваемости и распространенности СД 1-го типа.

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил 0,51, что несколько выше показателя за 2001—2002 гг. (0,17), темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. составили соответственно 104,33 и 4,33%, значение 1% прироста было равным 0,12.

#### Приволжский федеральный округ (ПФО)

Зарегистрировано 3068 детей, больных СД 1-го типа, из них 474 заболели в 2003 г. Наибольшая заболеваемость (13,50 на 100 000 ДН) отмечена в Ульяновской области и, так же, как и в 2002 г., в Самарской области (12,80 и 13,9 на 100 000 ДН соответственно). Наименьшая заболеваемость отмечена в Коми-Пермяцком АО (3,50 на 100 000 ДН). Наибольшая распространенность СД отмечена в Самарской (123,10 на 100 000 ДН), Кировской (84,8 на 100 000 ДН), Оренбургской (73,5 на 100 000 ДН) и Ульяновской (78,64 на 100 000 ДН) областях, а также в Республике Мордовия (80,73 на 100 000 ДН), наименьшая — в Коми-Пермяцком АО (28,05 на 100 000 ДН). Показатели распространенности и заболеваемости были более высокими среди сельского населения (79,65 против 49,80, 12,35 против 7,81 на 100 000 ДН соответственно). Максимальной была заболеваемость в возрастной группе 10—14 лет (15,11 на 100 000 ДН) при стандартизованном по возрасту показателе 8,47 на 100 тысяч ДН. Смертность составила 0,08 на 100 000 ДН. В целом в ПФО, как и в 2002 г., распространенность была несколько более высокой (57,92 на 100 000 ДН), а заболеваемость несколько более низкой (8,75 на 100 000 ДН), чем средние показатели в России.

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил -0,26, что несколько выше показателя за 2001—2002 гг. (-0,08), темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. составили соответственно

99,11 и -2,89%, абсолютное значение 1% прироста было равным 0,09. Таким образом, в ПФО за 2002—2003 гг. отмечено некоторое снижение заболеваемости СД 1-го типа.

### Южный федеральный округ (ЮФО)

Зарегистрировано 2077 детей с СД 1-го типа, из них 364 заболели в 2003 г. Показатель заболеваемости был наибольшим в республиках Адыгея (13,90 на 100 000 ДН) и Кабардино-Балкария (12,72 на 100 000 ДН), наименьшим — в Чеченской Республике (1,9 на 100 000 ДН) и в Республике Дагестан (2,8 на 100 000 ДН). Наибольшая распространенность отмечена в Краснодарском крае (67,86 на 100 000 ДН) и в Волгоградской области (66,70 на 100 000 ДН), наименьшая — в Чеченской Республике (9,6 на 100 000 ДН), республиках Дагестан (11,57 на 100 000 ДН) и Калмыкия (12,2 на 100 000 ДН). Показатели распространенности и заболеваемости были более высокими среди городского населения (49,03 против 40,86; 9,03 против 8,92 на 100 000 ДН). Заболеваемость в возрастных группах 10—14 лет (10,02 на 100 000 ДН) и 5—9 лет (9,00 на 100 000 ДН) значительно превышала таковую в группе 0—4 года (3,79 на 100 000 ДН). Стандартизованный по возрасту показатель составил 7,59 на 100 000 ДН. Смертность составила 0,05 на 100 000 ДН. В среднем в ЮФО показатели распространенности (44,94 на 100 000 ДН) и заболеваемости (8,45 на 100 000 ДН) были ниже средних показателей в России.

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил -0,54, что практически равно показателю за 2001—2002 гг. (-0,51), темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. составили соответственно 94,07 и -5,93%, значение 1% прироста было равным 0,091. Таким образом, в ЮФО практически не наблюдалось повышение уровня заболеваемости СД 1-го типа у детей.

### Уральский федеральный округ (УФО)

В УФО зарегистрировано 1295 детей с СД 1-го типа, из них 209 заболели в 2003 г. (данные по Тюменской области представлены не полностью, только по югу области). Наибольшие показатели заболеваемости и распространенности отмечены в Челябинской области (соответственно 10,46 и 63,64 на 100 000 ДН) и Ханты-Мансийском АО (соответственно 9,80 и 65,47 на 100 000 ДН) с преобладанием среди городского населения, наименьшие — в Ямало-Ненецком АО (соответственно 5,2 и 47,91 на 100 000 ДН). Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости составил 8,44 на 100 000 ДН, наиболее высокий — в группе 10—14 лет (11,15 на 100 000 ДН). Показатель смертности был равен 0,26 на 100 000 ДН и оказался самым высоким среди других федеральных округов РФ. Средние показатели заболеваемости (8,19 на 100 000 ДН) и распространенности (52,91 на 100 000 ДН) были ниже, чем средние по России, вероятно, за счет неполно представленных по Тюменской области данных (по сравнению с 2002 г. — 59,9 и 9,01 на 100 000 ДН соответственно).

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил -3,09, темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. — соответственно 72,61 и -27,39%, значение 1% прироста было равным 0,11. Говорить о снижении роста заболеваемости СД 1-го типа в УФО неправомерно в связи с отсутствием полной информации по Тюменской области.

### Сибирский федеральный округ (СФО)

Зарегистрировано 1820 детей, из них 302 с дебютом СД в 2003 г. Наибольший показатель заболеваемости в округе отмечен в Новосибирской (12,00 на 100 000 ДН) и Омской (11,58 на 100 000 ДН) областях, распространенности — в Красноярском крае (63,80 на 100 000 ДН) и Новосибирской области (63,60 на 100 000 ДН). В Агинском, Бурятском и Эвенкийском АО в 2003 г. не заболел ни один ребенок. Наименьшая распространенность отмечена в Таймырском АО (10,75 на 100 000 ДН) и Республике Тыва (11,10 на 100 000 ДН). Средний показатель заболеваемости был наиболее высоким в возрастной группе 5—9 лет (9,55 на 100 000 ДН) при стандартизованном по возрасту — 7,39 на 100 000 ДН. В целом в СФО распространенность (39,44 на 100 000 ДН) и заболеваемость (7,12 на 100 000 ДН) были более низкими, чем в среднем по России. Смертность составила 0,04 на 100 000 ДН.

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил -0,63, что ниже показателя за 2001—2002 гг. (0,45), темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. составили соответственно 91,87 и -8,13%, значение 1% прироста было равным 0,076. В 2001—2002 гг. эти показатели были соответственно равны 106,16, 6,16% и 0,073. Таким образом, в СФО не наблюдалось увеличение заболеваемости СД 1-го типа у детей по сравнению с 2001 и 2002 г.

### Дальневосточный федеральный округ (ДФО)

В ДФО зарегистрировано 482 ребенка с СД 1-го типа, из них 92 заболели в 2003 г. Наибольший показатель заболеваемости отмечен в Хабаровском крае (11,54 на 100 000 ДН), распространенности — в Амурской (58,80 на 100 000 ДН) и Магаданской (57,47 на 100 000 ДН) областях. В Корякском АО на 5605 ДН не было детей, больных СД 1-го типа. Заболеваемость в ДФО была более высокой среди городского населения (9,11 против 3,63 на 100 000 ДН). В возрастной группе 10—14 лет заболеваемость оказалась максимальной (11,48 на 100 000 ДН) при стандартизованной — 6,20 на 100 000 ДН. В целом в ДФО показатель заболеваемости (6,84 на 100 000 ДН) СД 1-го типа в детской популяции был самым низким в РФ, а распространенность (41,26 на 100 000 ДН) — одной из самых низких, за исключением СФО. Показатель смертности был равен 0.

Абсолютный прирост заболеваемости в 2002—2003 гг. составил 1,6, что выше показателя за 2001—2002 гг. (0,22), темпы роста и прироста за 2002—2003 гг. составили соответственно 130,53 и 30,53%, значение 1% прироста было равным 0,05. В 2001—2002 гг. эти показатели были соответственно равны

Таблица 1

Заболееваемость и распространенность СД 1-го типа у детей в РФ в 2001—2003 гг. (на 100 000 ДН)

Федеральный округ	Заболееваемость			Распространенность		
	год			год		
	2001	2002	2003	2001	2002	2003
Северо-Западный	13,20	12,34	13,07	68,70	75,93	76,66
Центральный	11,60	12,49	12,28	66,40	70,02	73,77
Приволжский	8,50	9,01	8,75	54,40	59,69	57,92
Южный	9,60	9,13	8,56	53,70	46,17	44,94
Уральский	9,90	11,28	8,19	67,05	62,57	60,15
Сибирский	7,00	7,79	7,12	39,60	44,69	39,44
Дальневосточный	7,10	6,12	6,84	32,70	37,72	41,26
По России	9,56	9,74	9,24	54,65	56,68	55,27

104,38, 4,38% и 0,05. Таким образом, в ДФО в 2003—2001 гг. отмечалось постоянное увеличение заболеваемости СД 1-го типа у детей. Это явление может объясняться в том числе улучшением поступления информации о больных СД 1-го типа детей из регионов, входящих в состав округа.

Обобщая сведения, полученные по анкетным данным из министерств и комитетов здравоохранения субъектов РФ, можно отметить, что в 2003 г. структура и основные тенденции в динамике эпидемиологических показателей СД 1-го типа у детей в РФ остались такими же, как и в 2001—2002 гг. (табл. 1).

Значительные различия по уровню заболеваемости были отмечены в предыдущие годы между федеральными округами, расположенными в различных географических областях России. Наибольшая заболеваемость в России среди городского и сельского населения по-прежнему сохранялась в СЗФО. Показатели заболеваемости в ДФО и СФО оставались в 2 раза ниже, чем в СЗФО. Тенденция к снижению заболеваемости сохранялась в ЮФО. Таким образом, в пределах России прослеживается феномен "градиента" запад—восток, север—юг.

При анализе заболеваемости в федеральных округах РФ по возрастным группам наиболее высокие показатели выявлены в группе 10—14 лет. Однако в 2003 г. в ЮФО и СФО отмечен прирост заболеваемости и в группе 5—9 лет. В 2002 г. в ДФО самый высокий показатель заболеваемости отмечен у детей в группе 0—4 года (8,6 на 100 000 ДН).

Наибольшая заболеваемость регистрировалась в 2003 г., так же как и в 2002 г., среди сельского населения, хотя распространенность СД 1-го типа среди сельского и городского населения была практически одинаковой. В 2002 г. было отмечено достоверное повышение этих показателей среди городского населения только в двух округах — УФО и СФО (соответственно 10,72 против 5,99 и 8,76 против 4,01 на 100 000 ДН), где сосредоточено большое количество крупных промышленных комплексов. Однако в 2003 г. подобные показатели отмечены только в ЮФО.

Вторым источником информации для оценки эпидемической ситуации по СД 1-го типа у детей в России был ГРСД. Анализ базы данных за 2003 г. показал, что информация была представлена из 61

(68,5%) региона РФ. Обобщенные данные приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что количество детей, больных СД 1-го типа, по анкетным данным, представленным главными детскими эндокринологами из 61 региона РФ, в 1,5 раза больше, чем зарегистрировано в ГРСД. Только в 14 регионах РФ количество больных, зарегистрированных в ГРСД совпадало с анкетными данными (Архангельская, Воронежская, Кемеровская, Кировская, Новосибирская, Омская, Пермская, Смоленская, Тюменская области, Республики Башкортостан, Бурятия, Саха (Якутия), Чукотский АО и Еврейская автономная область). Средние показатели распространенности и заболеваемости по РФ в ГРСД были ниже полученных по данным анкет в 1,5 и 1,1 раза соответственно.

Количество новых случаев СД 1-го типа у детей в 2003 г. по данным ГРСД и анкет составляло соответственно 1063 и 1616 и совпадало в 13 регионах РФ (Тульская, Ульяновская, Кемеровская, Кировская, Новосибирская, Пермская области, Приморский и Краснодарский края, республики Бурятия, Чувашия, Калмыкия, Коми, Мордовия).

Ни в одном федеральном округе показатель заболеваемости в ГРСД не совпадал с таковым по анкетным данным.

В 2003 г. в базу данных ГРСД не представили информацию следующие регионы: Калужская, Рязанская, Псковская, Новгородская, Волгоградская, Свердловская, Челябинская области, республики Адыгея, Чеченская, Кабардино-Балкария, Тыва, Татарстан, Удмуртия, Санкт-Петербург, Краснодарский и Ставропольский края, Ямало-Ненецкий, Таймырский, Эвенский, Агинский Бурятский, Коми-Пермяцкий АО.

Таким образом, оценка полученной информации из ГРСД позволила выявить ряд ошибок и неточностей, допускаемых при создании Федераль-

Таблица 2

Эпидемиологические показатели СД 1-го типа у детей за 2003 г. по 61 региону РФ (ГРСД и анкетные данные)

Показатель	Анкетные данные	ГРСД
Количество детей с СД 1-го типа в РФ	10 671	6984
Распространенность на 100 000 ДН в РФ	54,3	35,2
Заболееваемость на 100 000 ДН в РФ	9,4	7,9
Распространенность на 100 000 ДН:		
в СЗФО	72,8	30,85
в ЦФО	70,5	35,01
в ПФО	64,9	40,01
в УФО	65,23	40,68
в ЮФО	41,0	23,0
в СФО	39,4	34,0
в ДФО	37,7	25,5
Заболееваемость на 100 000 ДН:		
в СЗФО	13,07	3,4
в ЦФО	12,28	10,0
в ПФО	8,75	10,0
в УФО	9,8	3,78
в ЮФО	8,45	7,9
в СФО	7,12	10,4
в ДФО	5,6	2,39

ного регистра диабета, которые, по нашему мнению, можно устранить следующим образом:

1. Повысить компетентность операторов в региональных центрах, осуществляющих сбор, анализ и передачу информации в АИС "ГРСД".

2. Использовать точные демографические показатели в регионах.

3. Усовершенствовать программное обеспечение "Регистр диабета 2002".

Поступила 30.11.05

© Н. К. МАЗУРИНА, 2007

УДК 616.831.41-06:616.432+616.45]-02:616.379-008.64

*Н. К. Мазурина*

## НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ\*

Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза, Москва

В настоящее время в мире накоплен обширный материал о нарушениях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при сахарном диабете (СД). Цель обзора — попытка изложить результаты некоторых работ и подытожить многолетний опыт исследований в указанном направлении.

Первые работы, которые нам удалось найти, относятся к 1930—1940-м годам. Уже в 1930 г. проводились первые попытки воздействия на течение экспериментального СД с помощью адренал- и гипофизэктомии [23, 30, 36]. Но в основном работы тех лет носили описательный характер и были связаны с морфологическими исследованиями изменений надпочечников у больных СД и у животных с экспериментальным СД. Так, в частности, в 1945 г. Russi и соавт. на основании собственных наблюдений показали, что у пациентов с СД аденома коры надпочечников встречается чаще, чем в общей популяции (цит. по [3]). М. Devcerski и соавт. [20] выявили у крыс с аллоксаниндуцированным СД увеличение массы надпочечников на 32% и более, сопровождающееся гипертрофией кортикального слоя. При гистохимических исследованиях показаны признаки гиперактивности коры надпочечников [20]. Одной из наиболее интересных и информативных работ того периода является статья В. Becker "Diabetic retinopathy" [5]. В ней показаны результаты собственных исследований, свидетельствующие о гипертрофии и гиперфункции коры надпочечников при СД, проведены корреляции между изменениями надпочечников и развитием микрососудистых нарушений — ретино- и нефропатии. Автор связывал наблюдаемую активацию ГГНС с гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и объяснял развитие указанных осложнений именно его влиянием.

Позднее, при появлении возможности исследования уровня гормонов (и их метаболитов) плазмы и мочи, была выявлена картина нарушений секреции гормонов ГГНС, изменений циркадианного ритма работы этой системы, проявления патологии при проведении нагрузочных проб и разных видах стрессовых воздействий.

### Изменения ГГНС у пациентов с СД

По данным большого количества исследований, проведенных в 1970—1990-х годах, при некомпенсированном СД наблюдается повышение уровня АКТГ и кортизола плазмы, наиболее выраженное при кетоацидозе и диабетической коме [1—3, 15, 16, 21, 31, 33, 35, 37, 42, 44, 49, 54]. Так, у пациентов с СД 1-го типа в стадии декомпенсации уровень кортизола плазмы в утренние часы был выше в среднем в 1,8 раза по сравнению с таковым в группе возрастной нормы [2, 3, 42, 44]. При достижении нормогликемии на фоне инсулинотерапии у этих пациентов наблюдалось восстановление уровня указанных гормонов [2, 54].

В ряде исследований показано, что у пациентов с инсулиннезависимым СД в базальном состоянии уровень кортизола плазмы в 1,3—1,5 раза выше по сравнению с таковым в контрольной группе [2, 31]. По данным Е. Shapiro и соавт. [49], при СД 2-го типа наблюдается повышение уровня кортизола плазмы в течение суток, причем ночью он может в 3 раза превышать норму. При этом ночное физиологическое повышение уровня кортизола плазмы начиналось еще в вечерние часы (примерно в 20 ч), что приводило к нарушению картины нормальных суточных колебаний [49]. Компенсация СД 2-го типа способствовала нормализации уровня кортизола плазмы [2, 3].

Данные о гиперактивности ГГНС при СД согласуются с результатами работ, подтверждающих повышенную экскрецию свободного кортизола и его метаболитов с мочой у больных СД [17, 35, 45]. Правда, в настоящее время существует мнение о том, что при СД нарушается метаболизм кортизола (и других стероидных гормонов), поэтому судить об уровне кортизола плазмы по показателям его экскреции (или его метаболитов) с мочой не вполне корректно [1].

У 41% пациентов с СД было выявлено нарушение циркадианных колебаний уровня кортизола крови: разница между утренней и вечерней кортизолемией отсутствовала [35, 49, 53]. Нарушения суточного ритма не коррелировали ни с уровнем гликемии, ни с полом, ни с типом СД, ни с наличием (или отсутствием) сосудистых осложнений. По данным некоторых авторов, даже компенсация СД 1-го типа и нормализация уровня кортизола могут

\* Работа выполнена при частичном финансировании РФФИ, проект № 06—07—89196 А.

не приводить к восстановлению циркадианного ритма работы ГГНС [54]. В исследовании V. Asfeldt [3] показано, что при компенсации СД 2-го типа ритм суточных колебаний кортизола все-таки нормализовался.

При изучении реакций на стрессовые воздействия выявлено, что введение бактериального пирогена у больных СД приводило к значительно большему повышению кортизола плазмы, чем у здоровых [35].

При выполнении теста с однократным введением 1 мг дексаметазона установлено отсутствие супрессивного эффекта у 55% лиц с СД, причем наиболее выраженные нарушения наблюдались в дневное время [8, 26, 42]. По данным других авторов, этот тест был отрицательным лишь у 7% пациентов, причем не выявлены корреляции между уровнем гипергликемии, степенью компенсации СД и характером ответа на введение дексаметазона [32]. Интересные результаты были получены при проведении "малого" дексаметазонового теста: пациенты получали по 0,5 мг дексаметазона 4 раза в день в течение 2 сут [2]. По окончании этого срока у здоровых концентрация кортизола в плазме снижалась практически до неопределяемых величин; у пациентов с компенсированным СД независимо от его типа наблюдалось снижение уровня кортизола в 18–20 раз, но в итоге он был достоверно более высоким, чем в группе нормы. У лиц с декомпенсированным СД 2-го типа концентрация кортизола также снижалась в 20 раз (как и в случае компенсации), у лиц с декомпенсированным СД 1-го типа — лишь в 4,2 раза. Таким образом, введение дексаметазона приводит к существенному снижению уровня кортизола плазмы при компенсированном СД, хотя его конечный уровень остается более высоким, чем у здоровых. При декомпенсированном СД после блокады ГГНС выявлено существенное различие в уровне кортизола плазмы в зависимости от типа заболевания [2].

Мнения о чувствительности гипофиза к действию кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ) очень противоречивые: имеются данные как о пониженной [15], так и о повышенной [24, 44] секреции АКТГ после введения КТРГ.

На основании приведенных выше данных некоторые исследователи даже сравнивали нарушения функционирования ГГНС при СД с таковыми при болезни Кушинга, в частности, схожи уровни гормонов, нарушения принципа циркадианного ритма АКТГ и кортизола, результаты тестов с дексаметазоном [33, 35].

Есть и другие данные относительно показателей работы ГГНС при СД. Так, M. Gibson и соавт. [22] указывают на нормальный уровень кортизола плазмы у пациентов без признаков ацидоза, ретино- и нейропатии. V. Asfeldt [3] показал, что уровень кортизола плазмы и циркадианный ритм могут быть в норме у пациентов с некомпенсированным СД 1-го типа. M. Wurzbeger и соавт. [54] не выявили нарушения циркадианного ритма даже у пациентов с повышенным уровнем кортизола в утренние часы. Объяснить противоречивость выводов различных исследований довольно трудно. Частично это может быть связано с разнородностью обследованных

групп по возрастному составу, степени компенсации, давности СД. Но нельзя исключить и того, что указанные нарушения активности ГГНС могут иметь место только у части пациентов, ведь даже такие микрососудистые нарушения, как пролиферативная диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия, встречаются не у всех пациентов, а только у 40% из них.

Во всех приведенных выше работах рассматривался лишь один аспект проблемы: влияние СД на функционирование ГГНС. Но на это взаимоотношение можно посмотреть и под другим углом: как нарушение активности ГГНС влияет на течение СД? Изучение этого вопроса привело к интереснейшим результатам [4]. У больных СД 2-го типа исследовали уровень глюкозы и кортизола плазмы в ночное время (с 24 до 9 ч). Часть пациентов получали метапирон в дозе 30 мг/кг на ночь. В отсутствие приема метапирона наблюдалось практически одновременное повышение уровней глюкозы (до 9,4 ммоль/л) и кортизола плазмы в период с 4 до 9 ч. В группе с вечерним приемом метапирона уровень кортизола плазмы в ранние утренние часы не повышался, а содержание глюкозы крови в это время даже несколько снижалось. При этом не были выявлены существенные изменения в концентрации инсулина, С-пептида, глюкагона, гормона роста и катехоламинов. Таким образом, физиологическое повышение уровня кортизола плазмы в ранние утренние часы способствует возникновению феномена "утренней зари" у лиц с инсулиннезависимым СД. Эти результаты согласуются с данными E. Shapiro и соавт. [49]: повышение уровня глюкозы крови в ночное время у больных СД 2-го типа происходило синхронно и коррелировало с повышением (до 3-кратного по сравнению с нормой) уровня кортизола плазмы. Возникает порочный круг: патофизиологические и биохимические изменения, характерные при СД, приводят к развитию нарушений в ГГНС, что в свою очередь ведет к усугублению симптоматики СД.

Таким образом, при СД характерным является нарушение циркадианного ритма работы ГГНС со значительным повышением уровня кортизола плазмы в часы его минимальной секреции и нормальным или несколько повышенным уровнем гормона в часы максимальной секреции. На фоне общего повышения активности ГГНС наблюдается изменение чувствительности гипофиза и коры надпочечников к действию соответствующих гормонов, нарушается ответная реакция на различные стрессорные влияния.

### Изменения ГГНС при экспериментальном СД

Безусловно, сразу необходимо оговориться о том, что препараты, применяемые для индукции СД, являются не только  $\beta$ -токсичными. Они вызывают дегенеративные изменения в клетках печени, почек, легких и других органов. Введение этих препаратов приводит к развитию адаптационных реакций с повышением активности ГГНС: уровень кортикостерона плазмы повышается через 30–60 мин после введения с последующим снижением через 2–4 ч. Уровень гормонов приходит в норму лишь

спустя 6 ч и остается таким до появления клинических симптомов СД [46]. Через 3 сут (в частности, после введения аллоксана) при нарастании гипергликемии наблюдается резкое и значительное повышение уровня кортикостерона плазмы, одновременно развивается гипертрофия надпочечников [46].

При тяжелом некомпенсированном стрептозотининдуцированном СД (уровень глюкозы крови примерно 27–28 ммоль/л) повышение уровня кортикостерона плазмы наблюдалось со 2–5-го дня после введения препарата и продолжалось на протяжении всего эксперимента в течение 3 мес [19]. Авторы выявили прямую зависимость между уровнем гипергликемии и степенью повышения уровня кортикостерона плазмы. Гиперфункция коры надпочечников сопровождалась как гипертрофией желез, так и увеличением показателей секреции на единицу массы ткани [19].

По данным другого исследования [47], уровень кортикостерона плазмы у крыс с некомпенсированным стрептозотининдуцированным СД увеличивался в 7 раз выше нормы (в базальном состоянии), при этом развивалась выраженная гипертрофия надпочечников, уровень АКТГ плазмы не отличался от нормы, а количество мРНК КТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса снижалось. В одной из последних работ, посвященной этой проблеме, О. Чап и соавт. [9] выявили несколько иную картину нарушений ГГНС при стрептозотининдуцированном СД у крыс: на 8-й день после индукции повышались уровни кортикостерона и АКТГ плазмы, увеличивалось количество мРНК КТРГ в гипоталамусе и мРНК М-глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, уровень G-глюкоректоров не отличался от нормы. Инсулинотерапия с субкомпенсацией лишь частично нормализовала показатели работы этой системы: восстанавливался уровень кортикостерона и АКТГ, но количество мРНК КТРГ и мРНК М-глюкокортикоидных рецепторов оставалось повышенным [9, 10, 12, 14]. Наряду с приведенными данными имеются сообщения о нормальном уровне кортикостерона плазмы крыс со стрептозотининдуцированным некомпенсированным СД [7].

При некомпенсированном аллоксаниндуцированном СД у крыс (гипергликемия примерно 19 ммоль/л) М. L'Age и соавт. [33] наблюдали значительное повышение уровня кортикостерона плазмы преимущественно в ранние утренние часы — период наиболее низкой активности ГГНС у грызунов. По данным этого исследования уровень кортикостерона не отличался от нормы в остальное время суток. Аналогичную картину выявили у крыс с некомпенсированным стрептозотининдуцированным СД: уровень кортикостерона плазмы повышался в 3 раза лишь в светлое время суток [9, 11, 22, 38, 48]. Таким образом, и при экспериментальном СД нарушается циркадианный ритм работы ГГНС с преимущественным повышением уровня кортикостерона плазмы в часы его минимальной секреции. Циркадианный ритм работы ГГНС восстанавливается при нормализации гликемии на фоне инсулинотерапии [9, 11], даже при отсутствии полной компенсации [33].

Указанные нарушения ГГНС связаны непосредственно с диабетическим статусом, а не с токсическим действием аллоксана и стрептозотоцина, так как аналогичные изменения выявлены у животных после панкреатэктомии [19] и у крыс линии WBN/Kob — модели СД 2-го типа [51].

У животных с экспериментальным СД выявлен неадекватный ответ ГГНС на различные стрессовые воздействия [10–14, 27–29, 33, 38]. Так, при исследовании адаптационных реакций как при малом стрессе (взятие в руки), так и при сильном (нанесение ожога) у крыс с некомпенсированным аллоксаниндуцированным СД наблюдалось значительное повышение уровня кортикостерона плазмы, в 2–2,5 раза большее по сравнению с таковым в группе нормы [33]. При стрептозотининдуцированном СД в ответ на однократный [6] ежедневный иммобилизационный стресс наблюдалось неадекватное повышение уровня кортикостерона плазмы, как по его величине, так и по длительности [38]. По данным другого исследования, ответ ГГНС на однократную иммобилизацию может быть сниженным (по сравнению с нормой) [11]. Даже забор крови с подрезанием кончика хвоста, длящийся 30 с, вызывал резкое повышение уровня кортикостерона плазмы в течение 3 ч у крыс с некомпенсированным СД; у нормальных крыс указанная процедура практически не влияла на уровень этого гормона [38]. Инсулинотерапия с достижением нормогликемии способствовала лишь частичному восстановлению ответа ГГНС на стресс, в частности иммобилизационный [11].

Реакция на инсулининдуцированную гипогликемию у крыс с СД также отличается от нормы [10, 13, 27–28]. При снижении уровня глюкозы крови до 2,2 ммоль/л у крыс с некомпенсированным СД наблюдалось меньшее (по сравнению с таковым у здоровых животных) повышение уровня АКТГ и кортикостерона плазмы, уровень мРНК КТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса не увеличивался, как у нормальных особей, и не снижалось количество М-глюкоректоров в гиппокампе в отличие от такового в контрольной группе. То есть, несмотря на повышенную базальную активность ГГНС, адаптационный ответ на гипогликемическое воздействие был подавленным. Восстановление уровня АКТГ и кортикостерона до исходного происходило достоверно медленнее у крыс с СД. По данным разных исследований, компенсация СД с помощью инсулина позволяет нормализовать некоторые компоненты ответной реакции ГГНС на гипогликемию [10, 13, 27–29].

Таким образом, при экспериментальном СД наблюдается нарушение реакции ГГНС на различные виды стрессовых воздействий с последующим замедленным восстановлением до исходного уровня. Ослабление или усиление ответа зависят от типа стресса. По мнению ряда авторов, компенсация СД приводит лишь к частичному восстановлению адаптационных реакций [10, 11].

При СД наблюдается изменение чувствительности надпочечников к действию адренкортикотропина. Так, при введении АКТГ у крыс с некомпенсированным аллоксаниндуцированным СД наблюдалась повышенная чувствительность надпочечни-

ков к его воздействию: уровень кортикостерона плазмы повышался более чем в 1,5 раза по сравнению с таковым в группе возрастной нормы [33]. О повышении чувствительности надпочечников к эндогенному АКТГ может свидетельствовать и тот факт, что в базальном состоянии при наличии повышенного уровня кортикостерона плазмы у крыс с экспериментальным СД концентрация АКТГ в плазме не отличалась от таковой в контрольной группе [22, 47]. По данным другого исследования, при введении АКТГ крысам с некомпенсированным стрептозотоцининдуцированным СД наблюдалась сниженная чувствительность надпочечников к адренкортикотропину [11]. Противоречивость приведенных данных связана как с применением разных доз АКТГ, так и с различием условий проведения экспериментов. Но во всех работах показано, что чувствительность надпочечников к действию АКТГ восстанавливается при компенсации СД [11, 33].

Результаты теста на супрессивное действие дексаметазона во время различных стрессовых воздействий также отличались от нормы: у крыс с экспериментальным СД установлено отсутствие супрессорного действия дексаметазона на активацию ГГНС при стрессовых воздействиях [48]. На основании полученных данных авторы сделали следующий вывод: у 48 крыс с СД нарушена чувствительность ГГНС как к ингибиторным, так и стимулирующим воздействиям в сторону снижения в первом случае и повышения — в последнем. Подавление супрессивного действия дексаметазона на уровень кортикостерона отмечают и О. Chan и соавт. [11]. Восстановление супрессивного эффекта дексаметазона наблюдалось на фоне инсулинотерапии [11], даже при отсутствии полной компенсации [33].

Данные о массе надпочечников у крыс с экспериментальным СД противоречивые. Так, при стрептозотоцининдуцированном СД наблюдалось увеличение массы надпочечников со 2—5-го дня после индукции одновременно с нарастанием гипергликемии и повышением уровня кортикостерона плазмы [19, 22, 47]. При аллоксановой модели СД одни авторы [20] обнаружили увеличение массы надпочечников на 32% и более, сопровождающееся гипертрофией кортикального слоя. По данным другого исследования [33], у крыс с аллоксаниндуцированным некомпенсированным СД длительностью примерно 2 нед не наблюдалось повышение массы надпочечников.

Таким образом, несмотря на противоречивые данные о морфологических изменениях надпочечников, в большинстве исследований показаны выраженные нарушения функциональной активности ГГНС при экспериментальном СД. Картина патологии ГГНС у крыс с индуцированным заболеванием схожа с таковой у пациентов с СД: на фоне базальной гиперактивности нарушается циркадность ритма работы, изменяется реакция на стрессовые воздействия и чувствительность надпочечников и гипофиза к действию соответствующих гормонов. При компенсации СД некоторые параметры активности ГГНС восстанавливаются.

## Нарушения ГГНС и течение диабетической ретино-, нефро- и полинейропатии

Могут ли изменения функционального состояния ГГНС способствовать возникновению и усугублять течение микрососудистых осложнений СД? Однозначного ответа на этот вопрос нет, имеются некоторые косвенные данные о влиянии уровня активности этой гормональной системы на гемодинамику в сетчатке и почках. Так, еще в 1940—1950-х годах были описаны случаи, когда у пациенток с СД во время беременности транзиторно развивалась диабетическая ретинопатия с последующим полным исчезновением картины заболевания [5, 34, 50]. Уже тогда на основании этих наблюдений некоторые исследователи предполагали, что определенную роль в патогенезе диабетических изменений сетчатки может играть повышение уровня эндогенного АКТГ и кортизола, наблюдаемое в III триместре беременности в норме.

При СД не только во время беременности, но и при инфекциях и длительном отсутствии компенсации, т. е. состояниях, сопровождающихся повышением уровня АКТГ, наблюдали выраженное прогрессирование ретинопатии [5].

О том, что повышение активности ГГНС может влиять на появление микрососудистых нарушений, свидетельствуют также следующие данные: изменения на глазном дне, сходные с капиллярными аневризмами, и морфологические нарушения, характерные для синдрома Киммельстила—Уилсона, были выявлены у 2 пациентов (без СД) во время курса введения АКТГ при лечении саркоидоза [5]. Эти изменения исчезли по окончании терапии. Капиллярные микроаневризмы в сетчатке были обнаружены у пациентов с адреналовой гиперплазией [5]. Есть наблюдения, что у кроликов, которым вводили кортизон, возникали патогистологические изменения, напоминающие диффузный гломерулосклероз [41].

Вот еще один интересный факт в пользу того, что повышение уровня гормонов ГГНС может способствовать возникновению и развитию изменений сосудов микроциркуляторного русла: у кроликов с аллоксановым СД при введении АКТГ в течение 3 нед на глазном дне наблюдали картину, напоминающую раннюю стадию диабетической ретинопатии [5]. На тотальных препаратах сетчатки этих животных выявлены микроаневризмы и нарушения капиллярного рисунка; в почках имелись изменения, характерные для синдрома Киммельстила—Уилсона. Все предшествующие попытки вызвать клинически выраженную ретинопатию у кроликов были безрезультатными. На основании приведенных выше наблюдений в 1952 г. даже была сформулирована гипотеза, что причиной развития диабетической ретино- и нефропатии является не только патология поджелудочной железы, но и сопутствующая гиперфункция ГГНС [5].

При аутопсиях на большом объеме материала ( $n = 155$ ) было выявлено, что масса надпочечников пациентов с СД, у которых имелись признаки синдрома Киммельстила—Уилсона, была больше в среднем на 24% по сравнению с таковой у пациентов без признаков диабетической нефропатии [5].

При этом у пациентов этих двух групп имелись и морфологические различия в сетчатой зоне кортикального слоя надпочечников: при наличии сопутствующей нефропатии наблюдалась усиленная липоидная вакуолизация клеток, что могло свидетельствовать о повышенной функциональной активности.

Некоторые авторы [39] наблюдали снижение (по сравнению с нормой) уровня экскреции 17-кетостероидов у пациентов с СД без осложнений в почках и сетчатке, которое не коррелировало с тяжестью СД.

В одном из исследований было выявлено, что при СД имеется прямая зависимость между повышением секреции кортизола с нарушением циркадианного ритма работы ГГНС и частотой развития ретино- и нейропатии [35]. M. Roy и соавт. [45] показали, что экскреция свободного кортизола с мочой более высокая у пациентов с диабетической ретинопатией и кардиоваскулярными осложнениями, чем у больных СД без указанных осложнений.

У лиц с признаками диабетической микроангиопатии более выраженными являются аномалии активности ГГНС. Так, в частности, при проведении теста с дексаметазоном выявлены следующие особенности: после введения дексаметазона уровень АКТГ плазмы был значительно более высоким у пациентов с ретинопатией среднетяжелой степени, чем у лиц без признаков ретинопатии или с ретинопатией слабой степени [43]. V. Lentle и соавт. [35] наблюдали нормальную реакцию повышения уровня кортизола на введение АКТГ у пациентов с отсутствием ангиопатии и резко выраженную — при наличии признаков диабетического поражения сосудов. У лиц с диабетической ретинопатией наблюдалась активная реакция эозинофилов (значительная эозинофилия) на введение АКТГ, в то время как у пациентов без сопутствующей ретинопатии эозинофилия либо не выявлялась, либо была слабовыраженной [5].

Наряду с приведенными данными есть исследование, в которых не обнаружены различия в функции надпочечников у пациентов с ретинопатией и без нее [35].

C. Tsigos и соавт. [52] установили, что у пациентов с клиническими признаками диабетической полинейропатии суточная секреция АКТГ и кортизола была достоверно более высокой, чем у пациентов без симптомов нейропатии и лиц контрольной группы, хотя отчетливые нарушения циркадианного ритма этих гормонов не отмечали. Указанное повышение активности ГГНС не коррелировало ни с типом СД, ни с уровнем компенсации, ни с наличием (или) отсутствием ретино- и нефропатии [52].

V. Coiro и соавт. [15] показали, что у пациентов с имеющимися проявлениями полинейропатии была изменена реакция на введение КТРГ: повышение уровня АКТГ и кортизола значительно превышало увеличение содержания гормонов в группе с отсутствием признаков указанного осложнения.

Таким образом, результаты некоторых приведенных исследований свидетельствуют о том, что повышение активности ГГНС у отдельных лиц с СД может способствовать возникновению и разви-

тию микрососудистых осложнений и полинейропатии, но точных доказательств (или опровержения) этой гипотезы в настоящее время не существует.

### Причины нарушений ГГНС при СД

Механизмы указанных многосторонних нарушений работы ГГНС не выяснены. Абсолютная и(или) относительная недостаточность инсулина, гипергликемия вызывают комплекс гормональных, биохимических, осмотических и других нарушений. Возникающие сдвиги являются метаболическим стрессором, способным вызывать развитие адаптационных реакций с вовлечением ГГНС. Основным звеном в развитии патологических реакций ГГНС считают нарушение механизма обратной связи. Главным аргументом в пользу этой концепции является отсутствие супрессивного эффекта в тестах с введением дексаметазона, что может указывать на подавление ингибиторных влияний на ГГНС [2, 26, 38, 40, 48]. Но при более детальном изучении этого проявления выясняется, что при некомпенсированном СД имеет место повышенное количество М-глюкорецепторов в гиппокампе [9]. Увеличение числа этих рецепторов, как правило, свидетельствует об усилении ингибиторного тона в ГГНС [18, 30]. Более того, при СД характерным является повышение уровня мРНК КТРГ в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, что свидетельствует о выраженной стимуляции ГГНС. И тот и другой показатели не нормализуются на фоне инсулинотерапии, даже при достижении компенсации СД и снижении уровня кортизола плазмы до нормы. Эти наблюдения могут указывать на то, что при СД стимулирующие влияния преобладают над усиленными ингибирующими даже при компенсации заболевания.

Таким образом, истинные механизмы нарушения функционирования ГГНС при СД до настоящего времени неясны. Выяснение того, что служит факторами, вызывающими избыточное стимулирующее действие на гипоталамические ядра, — абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, гипергликемия *per se*, оба фактора вместе или влияние еще неизвестных нарушений — является предметом дальнейших исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Безверхая Т. П. // Пробл. эндокринолог. — 1978. — № 3. — С. 14—19.
2. Новиков В. И., Молотков О. В. // Пробл. эндокринолог. — 1987. — № 6. — С. 13—16.
3. Asfeldt V. H. // Acta Med. Scand. — 1972. — Vol. 191. — P. 349—354.
4. Attea J. A., Aslan S. M., Owens D. R. // Diabetes Res. — 1990. — Vol. 14. — P. 181—185.
5. Becker B. B. // Ann. Intern. Med. — 1952. — Vol. 37. — P. 273—289.
6. Bellush L. L., Rowland N. E. // Behav. Neurosci. — 1989. — Vol. 103. — P. 144—150.
7. Bellush L. L., Reid S. G., North D. // Physiol. Behav. — 1991. — Vol. 50. — P. 973—981.
8. Cameron O. G., Kronfol Z., Greden J. F. // Arch. Gen. Psychiatry. — 1984. — Vol. 40. — P. 1090—1095.
9. Chan O., Chan S., Inouye K., Vranic M. // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 4872—4879.

10. Chan O., Chan S., Inouye K. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1681–1689.
11. Chan O., Inouye K., Vranic M. // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143. — P. 1761–1768.
12. Chan O., Inouye K., Riddell M. C. et al. // *Minerva Endocrinol.* — 2003. — Vol. 28. — P. 87–102.
13. Chan O., Inouye K., Akirav E. M. et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — P. R235–R246.
14. Chan O., Inouye K., Akirav E. M. et al. // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146. — P. 1382–1390.
15. Coiro V., Volpi R., Capretti L. // *Metabolism*. — 1995. — Vol. 44. — P. 538–542.
16. Couch R. M. // *Ecta Endocrinol.* — 1992. — Vol. 127. — P. 115–117.
17. Dacou-Voutetakis C., Peppas-Patrikiou M., Dracopoulou M. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 11. — P. 437–445.
18. De Kloet E. R., Vreugdenhil E., Oitzl M. S. // *Endocrinol. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 269–301.
19. De Nikola A. F., Friedman O., Del Castillo E. J. // *Horm. Metab. Res.* — 1976. — Vol. 8. — P. 388–392.
20. Devecerski M. S., Frawley T. F. // *Endocrinology*. — 1963. — Vol. 73. — P. 386–391.
21. Ghizzoni L., Vanelli M., Viridis R. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 1141–1145.
22. Gibson M. G., DeNicola A. F., Krieger D. T. // *Neuroendocrinology*. — 1985. — Vol. 41. — P. 64–71.
23. Green D. M., Nelson J. N., Dodds G. A. // *J. A. M. A.* — 1950. — Vol. 144. — P. 439.
24. Herman J. P., Cullivan W. E. // *Trends Neurosci.* — 1997. — Vol. 20. — P. 78–84.
25. Houssay B. A., Biasotti A. // *Rev. Soc. Argent. Biol.* — 1930. — Vol. 6. — P. 8.
26. Hudson J. I., Hudson M. S., Rothschild A. J. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 41. — P. 1086.
27. Inouye K., Chan O., Riddell M. C. et al. // *Diabet. Nutr. Metab.* — 2002. — Vol. 15. — P. 348–355.
28. Inouye K., Shum K., Chan O. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. E1369–E1379.
29. Inouye K., Chan O., Yue J. T. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 288. — P. E422–T429.
30. Jacobson L., Sapolsky R. // *Endocrinol. Rev.* — 1991. — Vol. 12. — P. 118–134.
31. Jialal I., Joubert S. M. // *S. Afr. Med. J.* — 1982. — Vol. 62. — P. 549–552.
32. Kaye T. B., Rubin R. A., Goldfine A. B. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74. — P. 640–644.
33. L'Age M., Langholz, Fechner W. // *Endocrinology*. — 1974. — Vol. 95. — P. 760–765.
34. Lawrence R. D. // *Br. J. Ophthalmol.* — 1948. — Vol. 32. — P. 461.
35. Lentle B. C., Thomas J. P., Wales M. B. // *Lancet*. — 1964. — Vol. 12. — P. 544–549.
36. Long C. N. H., Lukens F. D. W. // *J. Exp. Med.* — 1936. — Vol. 63. — P. 465.
37. MacGillivray M. H., Voorhess M. L. // *Diabetes Care*. — 1982. — Suppl. 1. — P. 38–47.
38. Magarinos A. M., McEwen B. S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 11056–11061.
39. Miller S., Mason H. L. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1945. — Vol. 5. — P. 220.
40. Oster M. H., Castonguay T. W., Keen C. L. // *Life Sci*. — 1988. — Vol. 43. — P. 1643–1645.
41. Rich A. R., Berthrong M., Bennett I. L. // *Bull. Johns Hopk. Hosp.* — 1950. — Vol. 87. — P. 549.
42. Roy M., Collier B., Roy A. // *Psychiatry Res.* — 1990. — Vol. 31. — P. 31–37.
43. Roy M., Collier B., Roy A. // *J. Diabet. Compl.* — 1991. — Vol. 5. — P. 218–220.
44. Roy M. S., Roy A., Gallucci W. T. // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 696–700.
45. Roy M. S., Roy A., Brown S. // *J. Diabet. Compl.* — 1998. — Vol. 12. — P. 24–27.
46. Saba G. S., Hoet J. J. // *Acta Endocrinol.* — 1962. — Vol. 40. — P. 349–357.
47. Schwartz M. W., Strack A. M., Dallman M. F. // *Regul. Pept.* — 1997. — Vol. 72. — P. 105–112.
48. Scribner K. A., Walker C. D., Cascio C. S. // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 129. — P. 99–108.
49. Shapiro E. T., Polonsky K. S., Copinschi G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73. — P. 444–454.
50. Sherrill J. W. // *Bull. Scripps Metab. Clin.* — 1951. — Vol. 2. — P. 1.
51. Tojo C., Takao T., Nishioka T. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43. — P. 233–239.
52. Tsigos C., Young R. J., White A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 76. — P. 554–558.
53. Vakov L. // *Vult. Boles.* — 1984. — Vol. 23. — P. 77–85.
54. Wurzberger M. I., Prelevic G. M., Sonken P. H. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1990. — Vol. 32. — P. 787–797.

Поступила 11.10.05

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2007

УДК 616.16-031:611.61]-092:612.017.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

## ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Новосибирский государственный медицинский университет

Диабетическую нефропатию (ДН) долгое время относили к неиммунным и невоспалительным поражениям почек, считая основной причиной ее развития метаболические и гемодинамические факторы. Однако в последние годы установлено влияние воспаления на развитие диабетического нефросклероза. Это послужило основанием к дальнейшему развитию концепции патогенеза ДН, разработке методов ее диагностики и лечения.

### Воспалительные реакции в почках при ДН

*Мононуклеарная инфильтрация почечных клубочков и интерстиция.* В серии работ, выполненных в последнее десятилетие, установлен факт увеличения числа мононуклеарных лейкоцитов в клубоч-

ках [14, 16, 17, 28, 53, 54, 63, 73, 74, 82] и в интерстиции почек [16, 17, 37] у животных с экспериментальным сахарным диабетом (СД). Чаще всего исследователи наблюдали аккумуляцию моноцитов и макрофагов, реже — Т-лимфоцитов. Установлено, что количество мононуклеарных клеток возрастает в первые недели или даже дни после индукции СД [63, 69, 82]. По мере прогрессирования ДН выраженность инфильтрации увеличивается. Темпы аккумуляции макрофагов при этом зависят от уровня гликемии [14, 15] и наличия артериальной гипертензии [28].

Макрофагальная инфильтрация зафиксирована и у пациентов с СД. Наибольшее количество макрофагов в клубочках выявлено у больных с умеренным гломерулосклерозом [22]. У больных с выра-

женной ДН обнаружена макрофагальная инфильтрация интерстиция [77]. Получены данные, что развитие ДН сопряжено с увеличением числа макрофагов, содержащих галектин-3, в канальцах и клубочках почек. Галектин-3 участвует в регуляции апоптоза, клеточной адгезии и пролиферации и имеет высокую аффинность к поздним продуктам гликации. В связи с этим представляет интерес тот факт, что количество галектин-3-содержащих клеток возрастает по мере увеличения альбуминурии и снижения функции почек [38].

**Механизмы аккумуляции и активации воспалительных клеток.** Процесс миграции мононуклеарных клеток и реализация их активности осуществляются в тесном взаимодействии с резидентными клетками почек и внеклеточным матриксом. Клубочковые и канальцевые клетки вызывают аттракцию и активацию мононуклеаров посредством выработки ряда молекул клеточной адгезии и цитокинов.

**Молекулы клеточной адгезии.** В настоящее время идентифицировано несколько типов этих молекул: селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, кадгеринины и др. Молекулы адгезии необходимы для реализации разных этапов выхода лейкоцитов из сосудистого русла и их проникновения в ткани [2]. На первом этапе миграции, когда лейкоциты замедляют движение и катятся по эндотелию ("краевое стояние"), важную роль играют селектины [3]. У животных с СД обнаружено возрастание экспрессии в почках E-селектина [50] и P-селектина [35]. У пациентов с ДН также обнаружена повышенная экспрессия этих молекул в клубочковых и интерстициальных капиллярах, прослежена связь между экспрессией селектинов и количеством мононуклеаров в интерстиции [29].

Полная остановка лейкоцитов и их трансмиграция в зону воспаления определяются взаимодействием экспрессируемых в лейкоцитах  $\beta_2$ -интегринов с молекулами суперсемейства иммуноглобулинов [2, 3]. К настоящему времени наиболее изучена роль молекул межклеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules). На разных экспериментальных моделях СД обнаружена их повышенная экспрессия в клубочках [39, 44, 63, 69, 74] и перитубулярных капиллярах [74]. В наших исследованиях зафиксирован факт гиперэкспрессии ICAM-1 в канальцах и, реже, в клубочках почек у больных СД 1-го типа с доклиническими стадиями нефропатии (данные ранее не публиковались).

Повышенная экспрессия ICAM-1 в клубочках обнаружена при различных морфологических формах гломерулонефритов, васкулите Шенлейна—Геноха, люпус-нефрите [42]. Активацию экспрессии ICAM-1 в канальцах и/или интерстиции наблюдали при гломерулонефритах [42], тубулоинтерстициальных нефритах [66], реакции отторжения почечного трансплантата [7]. Очевидно, активация синтеза адгезивных белков носит характер универсальной реакции при разных поражениях почек. Однако факторы, запускающие ее, различны. Наиболее вероятной причиной активации синтеза ICAM-1 при СД является гипергликемия. In vitro

показано, что высокий уровень глюкозы приводит к возрастанию продукции ICAM-1 в эндотелиальных [10] и мезангиальных [56] клетках. Помимо гипергликемии, синтез ICAM-1 в мезангиоцитах может вызывать оксидативный стресс [64], а также механическое напряжение в условиях внутриклубочковой гипертензии [59].

Как показали эксперименты, антитела, нейтрализующие ICAM-1, препятствуют развитию макрофагальной инфильтрации клубочков при СД [69]. Мыши линии db/db (модель СД 2-го типа) с "нокаутированным" геном ICAM-1 в значительной степени "защищены" от развития нефропатии: у них медленнее нарастает альбуминурия, менее выражены лейкоцитарная инфильтрация и морфологические изменения в клубочках и канальцах, медленнее развивается нефросклероз [16]. Это позволяет рассматривать ICAM-1 в качестве одного из ключевых медиаторов в развитии ДН.

**Цитокины.** Процесс развития лейкоцитарной инфильтрации в ходе воспаления регулируется хемотаксическими цитокинами, или хемокинами. Семейство хемокинов объединяет около 50 секреторных белков. Они воздействуют на клетки посредством "змеевидных" рецепторов, которые избирательно распределены среди отдельных популяций лейкоцитов [3]. Хемотаттрактантами для моноцитов выступают белки CC-семейства. Наиболее известный из них — моноцитарный хемотаттрактантный белок MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), входящий в подсемейство  $\beta$ -хемокинов. Клетками-мишенями MCP-1, помимо моноцитов, являются T-клетки памяти, базофилы, NK-клетки, гемопоэтические предшественники [2]. Как показали эксперименты, почечная экспрессия MCP-1 при СД повышена [17, 28, 39, 54, 63]. По некоторым данным, это повышение наиболее заметно в канальцах [17]. У больных с выраженной ДН MCP-1-позитивные клетки обнаружены в интерстиции [77]. Установлено, что синтезировать MCP-1 способны клетки клубочков, в частности мезангиоциты [6, 9, 23, 34], а также эпителиоциты канальцев [76].

Высокий уровень глюкозы стимулирует экспрессию MCP-1 в мезангиальных клетках [9, 34]. Данный эффект опосредован через протеинкиназу C [34]. Синтез MCP-1 запускают ранние [9] и поздние [6] продукты гликации, внутриклубочковая гипертензия [23]. Липопротеиды низкой плотности также стимулируют продукцию MCP-1 в мезангиоцитах. Это привлекает в мезангии моноциты, которые захватывают большое количество липопротеидов и превращаются в "пенистые" клетки [43]. Моноциты и макрофаги способны вырабатывать MCP-1. Изменения продукции MCP-1 такими клетками в "диабетических" почках не изучены, однако известно, что мононуклеары периферической крови больных СД продуцируют большее количество MCP-1, чем клетки здоровых людей [33].

Функциональная роль MCP-1 не ограничивается привлечением макрофагов. Показано, что MCP-1 стимулирует продукцию ICAM-1 и интерлейкина-6 клетками эпителия канальцев. Таким образом, MCP-1 индуцирует воспалительный ответ канальцевых клеток и может играть важную роль в развитии тубулоинтерстициального воспаления и скле-

роза [76]. Доказательством роли MCP-1 в патогенезе ДН является то, что "нокаутирование" гена MCP-1 у мышей со стрептозотоциновым диабетом замедляет развитие поражения почек [17].

Важную роль в аттракции мононуклеаров играет хемокин RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) — хемоаттрактант, индуцирующий экспрессию лейкоцитарных интегринов, взаимодействующих с ICAM. Синтез RANTES, как и MCP-1, в канальцах и собирательных трубках у крыс с ДН стимулирует трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), а также фактор роста гепатоцитов [78]. Повышение продукции RANTES в канальцах у больных СД 2-го типа с ДН коррелирует со степенью протеинурии и с инфильтрацией интерстиция [47]. Другим хемоаттрактантом, вовлеченным в аккумуляцию макрофагов, является остеопонтин. Повышение экспрессии остеопонтина в канальцах, взаимосвязанное с макрофагальной инфильтрацией и с интерстициальным фиброзом, зафиксировано при экспериментальном СД [37].

Обнаружено, что в самые ранние сроки после индукции диабета в почечных клубочках крыс возрастает экспрессия интерлейкина-1 $\beta$  [63]. Данный цитокин индуцирует синтез молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1) и хемокинов (включая MCP-1) в эндотелии [2], поэтому повышение его продукции в клубочках может иметь важное значение для миграции мононуклеаров. Роль других групп цитокинов в развитии ДН нуждается в уточнении.

*Внутриклеточные транскрипционные факторы.* Процесс провоспалительной активации клубочковых и канальцевых клеток, а также мигрирующих в почки мононуклеаров в значительной степени определяется фактором транскрипции NF-kB (Nuclear Factor kB). Последний регулирует экспрессию генов острофазовых белков, молекул адгезии и провоспалительных цитокинов [80]. Показано, что гипергликемия вызывает активацию NF-kB в мезангиоцитах. Этот эффект опосредован через протеинкиназу C и окислительный стресс [27, 56]. Продукты гликации могут активировать NF-kB в эпителиоцитах канальцев [48] и макрофагах [18]. Другим стимулятором NF-kB является ангиотензин II [39]. Доказано, что повышение уровня ангиотензина II в канальцах и интерстиции у больных с ДН сопровождается активацией NF-kB [47]. Синтез NF-kB в моноцитах крови у пациентов с СД возрастает по мере увеличения выраженности нефропатии [30]. NF-kB опосредует эффект глюкозы на синтез MCP-1 мезангиальными клетками [27]. У больных СД 2-го типа обнаружена связь между активацией NF-kB и экспрессией MCP-1 и RANTES в клубочках, канальцах и интерстиции [47]. От активации NF-kB зависит увеличение синтеза Р-селектина [35] и интерлейкина-6 [48] в почках при СД.

В регуляцию провоспалительной активности клеток вовлечены PPARs (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Последние относятся к ядерным факторам транскрипции и представлены в виде трех изоформ: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta/\Delta$  и PPAR- $\gamma$ . Синтез PPARs обнаружен в большинстве типов клеток, при этом PPAR- $\alpha$  наиболее активно экспрессируется в печени, почках и сердце, а PPAR- $\gamma$

— в жировой ткани. Лигандами для всех изоформ являются жирные кислоты, для PPAR- $\alpha$  — фибраты, для PPAR- $\gamma$  — глитазоны [20]. В последние годы установлены противовоспалительные эффекты агонистов PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$ , которые связывают с торможением активации NF-kB, ингибированием синтеза молекул адгезии, миграцией моноцитов и выработкой провоспалительных цитокинов в моноцитах и макрофагах [20, 25, 31]. Показана способность агонистов PPAR- $\alpha$  и PPAR- $\gamma$  уменьшать воспалительные реакции в крупных сосудах [31, 65], что может иметь значение в профилактике атеросклероза.

В почках PPAR- $\alpha$  экспрессируются преимущественно в канальцах, в меньшей степени в мезангиальных клетках; PPAR- $\gamma$  — в мезангиальных клетках, канальцах и в собирательных трубках [24, 25]. В функции PPAR- $\alpha$  входит регуляция энергетического метаболизма почек, в частности  $\beta$ -окисления жирных кислот. PPAR- $\gamma$  регулируют дифференцировку и функцию мезангиальных клеток [25]. Обе изоформы PPARs участвуют в воспалительном процессе. Показано, что "выключение" гена PPAR- $\alpha$  у мышей с экспериментальным СД приводит к быстрому развитию нефропатии. В почках таких животных обнаруживают аккумуляцию коллагена IV типа и остеопонтина, макрофагальную инфильтрацию и апоптоз клубочковых клеток, экспансию мезангии и гломерулосклероз [58]. Какую роль в развитии ДН играет PPAR- $\gamma$ , можно предположить по косвенным данным. На модели экспериментального сепсиса у мышей показано, что агонист PPAR- $\gamma$  розиглитазон уменьшает экспрессию молекул адгезии и моноцитарно-макрофагальную инфильтрацию почек [40]. Введение розиглитазона и циглитазона снижает экспрессию ICAM-1, лейкоцитарную инфильтрацию и степень повреждения почки в условиях экспериментальной ишемии и реперфузии [67].

*Роль воспалительных реакций в развитии нефросклероза.* В настоящее время установлено, что выраженность ДН при экспериментальном СД связана с интенсивностью воспаления в почках. На моделях показана взаимосвязь макрофагальной инфильтрации клубочков и канальцев с выраженностью почечного фиброза, альбуминурией и клиренсом креатинина [14, 15]. Стадия гломерулосклероза у пациентов с СД также зависит от количества макрофагов [22].

Участие моноцитов/макрофагов в развитии репаративных и склеротических реакций реализуется посредством секреции цитокинов и факторов роста. Эксперименты *in vitro* показали, что активация макрофагов в условиях повышенного уровня глюкозы под действием продуктов гликации или MCP-1 сопровождается синтезом ТФР $\beta$  [16, 78] — мощного стимулятора синтеза коллагена и других компонентов матрикса. При высоком уровне глюкозы синтез коллагена возрастает и в самих мононуклеарах [46]. Другая функция макрофагов, важная для развития склероза, состоит в стимуляции миграции и пролиферации фибробластов. Вероятно, этот эффект опосредован через интерлейкин-1 и фактор роста тромбоцитов [15]. Кроме того, прибывшие в очаг воспаления мононуклеары способны вызы-

вать следующую волну миграции. Активированные макрофаги вырабатывают большое количество хемокинов, в том числе MCP-1 и остепонтина [14], а также увеличивают экспрессию ICAM-1 в канальцевых клетках [16]. Таким образом, создаются условия для привлечения новых популяций мононуклеаров и хронизации воспалительного процесса. Следствием этого становится аккумуляция межклеточного матрикса и в конечном итоге нефросклероз.

Представленные данные свидетельствуют о том, что развитие ДН тесно связано с хроническим низкоинтенсивным воспалением в почках. В его основе лежат сложные нарушения коопераций между резидентными клетками почек (эндотелиальными и эпителиальными клетками, мезангиоцитами) и мигрирующими в почки мононуклеарами (прежде всего моноцитами/макрофагами). По-видимому, воспалительные реакции при ДН являются вторичными по отношению к гипергликемии и нарушениям метаболизма. Тем не менее они вносят существенный вклад в развитие диабетического нефросклероза.

Воспалительные реакции, принципиально сходные с описанными выше в почках, обнаружены у больных СД в сетчатке глаза [45], коронарных сосудах [12], аорте [21]. Их универсальность помогает объяснить тесную связь между развитием нефропатии, ретинопатии и макроангиопатии при СД.

#### Маркеры хронического воспаления у пациентов с ДН

Патофизиологические данные о роли воспалительных реакций в развитии ДН определили интерес исследователей к диагностической значимости различных маркеров воспаления при этом осложнении.

**Белки острой фазы.** В ряде работ показана связь между уровнем острофазовых белков в крови и степенью диабетического поражения почек. При использовании высокочувствительных методов установлено возрастание концентрации С-реактивного белка у больных СД 1-го [62] и СД 2-го типов [19, 41] по мере увеличения альбуминурии. Аналогичную взаимосвязь при СД 2-го типа продемонстрировали фибриноген [8, 19] и сывороточный амилоидный пептид А [19, 41]. У больных СД 2-го типа установлена корреляция между уровнем фибриногена и толщиной клубочковых базальных мембран [19].

**Молекулы клеточной адгезии.** Среди адгезивных белков наибольшее внимание привлекли ICAM-1. При обоих типах СД показана зависимость уровня ICAM-1 от выраженности нефропатии [41, 51]. S. Guleg и соавт. выявили повышение ICAM-1 у больных СД 2-го типа только при наличии микроили макроальбуминурии [26]. В работе М. В. Шестаковой и соавт. [4] обнаружено повышение уровня Е-селектина в сыворотке крови при СД 1-го типа, наиболее выраженное на протеинурической стадии ДН. Содержание Е-селектина оказалось повышено и у больных СД 2-го типа [11], однако взаимосвязь его уровня со стадией ДН требует уточнения.

**Цитокины.** Последние исследования показали, что изменения концентрации MCP-1 связаны с

развитием ДН. Обнаружено, что у больных СД 1-го типа с микроальбуминурией более высокое содержание MCP-1 в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми и с пациентами с нормоальбуминурией [13]. У больных СД 2-го типа возрастание уровня MCP-1 наблюдалось на стадии макроальбуминурии [70]. Экскреция MCP-1 с мочой у пациентов с СД повышается при наличии нефропатии [9, 72] и коррелирует с выраженностью макрофагальной инфильтрации интерстиция [77].

Предпринимаются попытки связать развитие ДН с продукцией интерлейкинов. Наиболее изучен в этом отношении интерлейкин-6. В большинстве работ [8, 19, 62, 72] выявлена закономерность между повышением его уровня и альбуминурией. Обнаружена прямая корреляция между толщиной клубочковых базальных мембран и содержанием интерлейкина-6 в крови у пациентов с СД 2-го типа [19]. Описана взаимосвязь альбуминурии с экскрецией интерлейкина-6 и интерлейкина-8 у этих больных [72]. По нашим данным, высокий уровень интерлейкина-1 $\beta$  в крови у больных СД 1-го типа сочетается с быстрым прогрессированием микроангиопатий [1].

Приведенные данные косвенно подтверждают роль хронического низкоинтенсивного воспаления в формировании нефропатии у пациентов с СД. Задачей будущих исследований является определение наиболее информативных маркеров, отражающих воспалительные реакции в почках при СД.

#### Подходы к коррекции воспалительных реакций при ДН

Участие воспалительных реакций в формировании ДН ставит вопрос о возможностях и клиническом значении их коррекции.

**Инсулин.** Во многих цитированных выше работах описывается связь между стадией воспаления в почках и гипергликемией. Это дает основание предполагать, что коррекция уровня глюкозы может влиять на интенсивность воспалительных реакций. Как показано в экспериментах, введение инсулина крысам с СД уменьшает экспрессию ICAM-1 и мононуклеарную инфильтрацию клубочков [63, 69]. Вместе с тем гиперинсулинемия может оказывать провоспалительный эффект. Установлено, что высокий уровень инсулина повышает экспрессию ICAM-1 в эндотелиальных клетках и стимулирует адгезию нейтрофилов к эндотелию [52].

**Препараты сульфонилмочевины.** Вероятно, любые средства, понижающие уровень глюкозы, уменьшают воспаление при СД. Однако этот эффект может быть не одинаков у разных препаратов. Так, в эксперименте показаны преимущества гликлазида перед глибенкламидом по уменьшению выраженности макрофагальной миграции в почки, экспрессии ICAM-1 и темпов развития гломерулосклероза. Благоприятные эффекты гликлазида оказались связаны с его антиоксидантными свойствами [53].

**Тиазолидиндионы.** Помимо повышения чувствительности к инсулину, агонисты PPAR- $\gamma$  тиазолидиндионы (глитазоны) оказывают антипротеину-

рический эффект при СД [49]. Нефропротективные свойства этих препаратов могут отчасти объясняться их прямым действием на почки, в том числе противовоспалительным. Показано, что у животных с СД розиглитазон блокирует активацию NF-κB в мезангиальных клетках и уменьшает их пролиферацию и апоптоз [79]. Подавление NF-κB в мезангиоцитах розиглитазоном уменьшает продукцию MCP-1 и хемотаксис моноцитов [23]. В культивируемых канальцевых клетках розиглитазон снижает экспрессию ICAM-1, индуцированную ФНОα и интерлейкином-1. Эти эффекты также связаны с блокированием NF-κB [40]. Агонисты PPAR-γ, в частности пиоглитазон, ингибируют пролиферацию канальцевых клеток и синтез ими MCP-1 в условиях избытка глюкозы [55]. Кроме того, агонисты PPAR-γ блокируют синтез провоспалительных цитокинов моноцитами [36]. Лечение пиоглитазоном больных СД 2-го типа, осложненным ДН, сопровождается снижением уровня в крови С-реактивного белка и интерлейкина-6 [5]. Установленное влияние глитазонов на клетки нефронов и воспалительные клетки позволяет предполагать, что данные препараты могут оказывать нефропротективный эффект независимо от сахарпонижающего действия.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА).* Установление роли ангиотензина II в активации NF-κB и продукции цитокинов позволяет предполагать, что вещества, блокирующие синтез или рецепцию ангиотензина II, оказывают противовоспалительное действие. У животных с экспериментальным диабетом АРА ингибируют синтез субединицы NF-κB p65, уменьшают продукцию MCP-1 и макрофагальную инфильтрацию в почках [39]. Применение лизиноприла у больных СД 2-го типа, имеющих микро- или макроальбуминурию, сопровождается уменьшением экскреции с мочой MCP-1 и альбумина [6]. Как эналаприл, так и кандесартан уменьшают уровень циркулирующих ICAM-1 у больных СД 2-го типа [61]. Таким образом, в реализации нефропротективных эффектов ингибиторов АПФ и АРА, доказанных многочисленными исследованиями, могут иметь значение их противовоспалительные свойства.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).* Терапия статинами приводит к уменьшению степени хронического воспаления в сосудистой стенке, что немаловажно при атеросклерозе [68]. По аналогии противовоспалительные эффекты статинов в почках могут иметь значение для нефропротекции. По экспериментальным данным церивастатин снижает активацию NF-κB, экспрессию ICAM-1, макрофагальную инфильтрацию клубочков и препятствует росту альбуминурии на ранних стадиях ДН у крыс со стрептозотоциновым диабетом [74]. Кроме того, препарат уменьшает вызванную СД гиперэкспрессию MCP-1 и ТФРβ в почках, что сочетается с уменьшением макрофагальной инфильтрации и экспансии мезангия [54]. Описанные свойства не связаны с липидснижающим действием и относятся к числу так называемых плейотропных эффектов статинов.

*Фибраты.* Выступая в качестве лигандов PPARα, фибраты не только оказывают благоприятное влияние на липидный обмен, но и снижают интенсивность воспаления. В частности, они уменьшают воспалительные реакции, окислительный стресс, миграцию и рост гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, блокируя сигнальные пути, связанные с NF-κB [25]. In vitro показано, что фенофибрат уменьшает адгезию лейкоцитов на мезангиальных клетках в условиях культивирования с избытком глюкозы [58]. У мышей линии db/db (модель СД 2-го типа) фенофибрат уменьшает экспансию мезангия и альбуминурию [57]. Заметим, что нефропротективное действие статинов и фибратов пока не доказано в контролируемых исследованиях.

*Макролидные антибиотики.* Противовоспалительные свойства макролидных антибиотиков связаны с угнетением активации NF-κB в лейкоцитах, ингибированием генов молекул адгезии, торможением продукции провоспалительных цитокинов [71]. В экспериментах показано нефропротективное действие эритромицина при СД. Установлено, что у крыс со стрептозотоциновым диабетом этот препарат уменьшает экспрессию ICAM-1 и макрофагальную инфильтрацию клубочков, тормозит синтез коллагена IV типа, препятствует развитию гипертрофии клубочков, экспансии мезангия и росту альбуминурии. Указанные эффекты связаны со способностью эритромицина угнетать активность NF-κB [73].

*Иммуносупрессанты* применяются у больных СД после трансплантации почки. Они характеризуются выраженной способностью подавлять воспалительные реакции. В последние годы для иммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата применяют мофетил микофенолат. Механизм его действия связан с ингибированием инозинмонофосфатдегидрогеназы — главного фермента в синтезе гуанинсодержащих нуклеотидов, локализуемым главным образом в активированных лимфоцитах. В экспериментальных работах показано, что терапия микофенолатом снижает альбуминурию, уменьшает инфильтрацию клубочков и интерстиция и тормозит развитие нефросклероза у животных, больных диабетом [60, 75]. Нефропротективная активность мофетил микофенолата у пациентов с СД нуждается в изучении.

*Перспективные подходы.* Изучение медиаторов воспалительных реакций позволило выделить несколько новых объектов для противовоспалительной терапии при ДН. По экспериментальным данным, ингибиторы протеинкиназы С уменьшают выраженность воспалительных реакций, в частности тормозят экспрессию ICAM-1 и адгезию нейтрофилов к эндотелию в условиях гиперинсулинемии [52]. Ингибирование данного фермента приводит к подавлению синтеза MCP-1 в культуре мезангиальных клеток [27]. Ингибитор β-изоформы протеинкиназы С рубокситаурин уменьшает экспрессию остеопонтина, аккумуляцию макрофагов и развитие тубулоинтерстициального фиброза при экспериментальном СД [37]. NF-κB — еще одна потенциальная мишень для противовоспалительных средств. В экспериментах показано, что применение ингибитора NF-κB уменьшает синтез

МСР-1 и макрофагальную инфильтрацию в почках [39]. Воспалительные реакции в почках при СД блокируют также ингибиторы альдозоредуктазы [69], блокаторы ангиогенеза [32], простаглицлины [81].

Таким образом, изучение влияния препаратов разных классов, применяющихся в лечении ДН, на течение воспалительных реакций в почках позволяет с новых позиций оценить механизм их нефропротективного действия. Дальнейшее исследование роли воспалительных реакций в развитии ДН, несомненно, поможет найти новые подходы к профилактике и лечению этого грозного осложнения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И. А. Клинические, метаболические и иммунные особенности развития и прогрессирования поздних осложнений сахарного диабета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1997.
2. Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е. Межклеточные взаимодействия. — 2-е изд. — М., 2003.
3. Paim A., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М., 2000. — С. 83—96.
4. Шестакова М. В., Коchemасова Т. В., Горельшева В. А. и др. // Тер. арх. — 2002. — № 6. — С. 24—27.
5. Agarwal R. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 290, N 3. — P. F600—F605.
6. Amann B., Tinzmann R., Angelkort B. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 8. — P. 2421—2425.
7. Andersen C. B., Blaehr H., Ladefoged S., Larsen S. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1992. — Vol. 7, N 2. — P. 147—154.
8. Aso Y., Yoshida N., Okumura K. et al. // Clin. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 348, N 1—2. — P. 139—145.
9. Banba N., Nakamura T., Matsumura M. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 684—690.
10. Baumgartner-Parzer S. M., Wagner L., Pettermann M. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38, N 11. — P. 1367—1370.
11. Boulbou M. S., Koukoulis G. N., Makri E. D. et al. // Int. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 98, N 1. — P. 39—44.
12. Burke A. P., Kolodgie F. D., Zieske A. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24, N 7. — P. 1266—1271.
13. Chiarelli F., Cipollone F., Mohn A. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 10. — P. 1829—1834.
14. Chow F., Ozols E., Nikolic-Paterson D. J. et al. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 1. — P. 116—128.
15. Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Atkins R. C., Tesch G. H. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, N 12. — P. 2987—2996.
16. Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Ozols E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 1711—1722.
17. Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Ozols E. et al. // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69, N 1. — P. 73—80.
18. Cohen M. P., Shea E., Chen S. et al. // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — Vol. 141, N 4. — P. 242—249.
19. Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — Suppl. 1. — P. S78—S82.
20. Delerive P., Fruchart J. C., Staels B. // J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 169, N 3. — P. 453—459.
21. Feng L., Matsumoto C., Schwartz A. et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 379—384.
22. Furuta T., Saito T., Ootaka T. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 1993. — Vol. 21, N 5. — P. 480—485.
23. Gruden G., Setti G., Hayward A. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 3. — P. 688—696.
24. Guan Y., Breyer M. D. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 14—30.
25. Guan Y. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, N 11. — P. 2801—2815.
26. Guler S., Cakir B., Demirbas B. et al. // Horm. Res. — 2002. — Vol. 58, N 2. — P. 67—70.
27. Ha H., Yu M. R., Choi Y. J. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 894—902.
28. Hartner A., Veelken R., Wittmann M. et al. // BMC Nephrol. — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 6.
29. Hirata K., Shikata K., Matsuda M. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 2. — P. 185—192.
30. Hofmann M. A., Schiekofer S., Isermann B. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42, N 2. — P. 222—232.
31. Hsueh W. A., Jackson S., Law R. E. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 2. — P. 392—397.
32. Ichinose K., Maeshima Y., Yamamoto Y. et al. // Diabetes. — 2005. Vol. 54, N 10. — P. 2891—2903.
33. Ihm C. G., Park J. K., Hong S. P. et al. // J. Korean. Med. Sci. — 1997. — Vol. 12, N 6. — P. 539—544.
34. Ihm C. G., Park J. K., Hong S. P. et al. // Nephron. — 1998. — Vol. 79, N 1. — P. 33—37.
35. Iwamoto M., Mizuiri S., Arita M., Hemmi H. // Tohoku J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 206, N 2. — P. 163—171.
36. Jiang C., Ting A. T., Seed B. // Nature. — 1998. — Vol. 391, N 6662. — P. 82—86.
37. Kelly D. J., Chanty A., Gow R. M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 1654—1660.
38. Kikuchi Y., Kobayashi S., Hemmi N. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, N 3. — P. 602—607.
39. Lee F. T., Cao Z., Long D. M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, N 8. — P. 2139—2151.
40. Lee S., Kim W., Kang K. P. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20, N 6. — P. 1057—1065.
41. Leinonen E. S., Hiukka A., Hurt-Camejo E. et al. // J. Intern. Med. — 2004. — Vol. 256, N 2. — P. 119—127.
42. Lhotta K., Neumayer H. P., Joannidis M. et al. // Clin. Sci. — 1991. — Vol. 81, N 4. — P. 477—481.
43. Lynn E. G., Siow Y. L. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57, N 4. — P. 1472—1483.
44. Matsui H., Suzuki M., Tsukuda R. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1996. — Vol. 32, N 1—2. — P. 1—9.
45. Meleth A. D., Agron E., Chan C. C. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46, N 11. — P. 4295—4301.
46. Mene P., Caenazzo C., Pugliese F. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16, N 5. — P. 913—922.
47. Mezzano S., Droguett A., Burgos M. E. et al. // Kidney Int. — 2003. — Vol. 86. — Suppl. — P. S64—S70.
48. Morcos M., Sayed A. A., Bierhaus A. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3532—3544.
49. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308—313.
50. Narumi S., Onozato M. L., Tojo A. et al. // Nephron. — 2001. — Vol. 89, N 2. — P. 161—171.
51. Nelson C. L., Karschikus C. S., Dragicevic G. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005. — Vol. 20, N 11. — P. 2420—2426.
52. Okouchi M., Okayama N., Shimizu M. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 4. — P. 556—559.
53. Onozato M. L., Tojo A., Goto A., Fujita T. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 3. — P. 951—960.
54. Ota T., Takamura T., Ando H. et al. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46, N 6. — P. 843—851.
55. Panchapakesan U., Pollock C. A., Chen X. M. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2004. — Vol. 287, N 3. — P. F528—F534.
56. Park C. W., Kim J. H., Lee J. H. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43, N 12. — P. 1544—1553.
57. Park C. W., Zhang Y., Fan X. F. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 393A.
58. Park C. W., Kim H. W., Ko S. H. et al. // Diabetes. — 2006. — Vol. 55, N 4. — P. 885—893.
59. Riser B. L., Varani J., Cortes P. et al. // Am. J. Pathol. — 2001. — Vol. 158, N 1. — P. 11—17.
60. Rodriguez-Iturbe B., Quiroz Y., Shahkarami A. et al. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 68, N 3. — P. 1041—1047.
61. Rosei E. A., Rizzoni D., Muesan M. L. et al. // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23, N 2. — P. 435—444.
62. Saraheimo M., Teppo A. M., Forsblom C. et al. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46, N 10. — P. 1402—1407.
63. Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 3. — P. 466—475.
64. Satriano J. A., Banas B., Luckow B. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8, N 4. — P. 596—603.
65. Seki N., Bujo H., Jiang M. et al. // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 178, N 1. — P. 1—7.
66. Shappell S. B., Mendoza L. H., Gурpinar T. et al. // Nephron. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 156—166.
67. Sivarajah A., Chatterjee P. K., Patel N. S. et al. // Am. J. Nephrol. — 2003. — Vol. 23, N 4. — P. 267—276.
68. Steffens S., Mach F. // Semin. Vasc. Med. — 2004. — Vol. 4, N 4. — P. 417—422.
69. Sugimoto H., Shikata K., Hirata K. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 2075—2081.

70. Takebayashi K., Matsumoto S., Aso Y., Inukai T. // J. Diabetes Complications. — 2006. — Vol. 20, N 2. — P. 98—104.
71. Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H. // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 117. — Suppl. 9. — P. A55—A11S.
72. Tashiro K., Koyanagi I., Saitoh A. et al. // J. Clin. Lab. Anal. — 2002. — Vol. 16, N 1. — P. 1—4.
73. Tone A., Shikata K., Sasaki M. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48, N 11. — P. 2402—2411.
74. Usui H., Shikata K., Matsuda M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18. — P. 265—272.
75. Uimura R., Fujihara C. K., Maita A. L. et al. // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 209—216.
76. Viedt C., Dechend R., Fei J. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13, N 6. — P. 1534—1547.
77. Wada T., Furuichi K., Sakai N. et al. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, N 4. — P. 1492—1499.
78. Wang S. N., LaPage J., Hirschberg R. // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57, N 3. — P. 1002—1014.
79. Weissgarten J., Berman S., Efrati S. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2006. Vol. 21, N 5. — P. 1198—1204.
80. Wu J. T., Kral J. G. // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 123, N 1. — P. 158—169.
81. Yamashita T., Shikata K., Matsuda M. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2002. — Vol. 57, N 3. — P. 149—161.
82. Young B. A., Johnson R. J., Alpers C. E. et al. // Kidney Int. — 1995. — Vol. 47, N 3. — P. 935—944.

Поступила 04.07.06

## ◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.357:577.175.3221.03:616-056.232-053.21.036.8

И. И. Дедов, Т. Ю. Ширяева, О. В. Фофанова, О. Б. Безлепкина, Е. В. Нагаева,  
А. В. Мишарин, В. А. Петеркова

### ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РАСТАН® У ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГОРМОНА РОСТА И СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Институт детской эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Оценивались эффективность и безопасность применения нового отечественного препарата Растан® (рекомбинантный гормон роста человека) у детей с дефицитом гормона роста (ДГР) и синдромом Шерешевского—Тернера (СШТ). Проведено открытое клиническое исследование, в котором приняли участие 35 детей с ДГР и СШТ. Основными критериями эффективности являлись динамика роста и расчетная годовая скорость роста; также оценивались динамика SDS роста и уровни ИРФ-1 и ИРФСБ-3. Растан® вводили в течение 6 мес ежедневно подкожно, доза препарата составила 0,033 мг на 1 кг массы тела в день у детей с ДГР и 0,05 мг на 1 кг у детей с СШТ.

Все пациенты завершили исследование. Рост пациентов достоверно увеличился в ходе исследования, как среди всех пациентов ( $p < 0,0001$ ), так и в группах пациентов с ДГР ( $p < 0,0001$ ) и СШТ ( $p < 0,0001$ ). SDS роста статистически достоверно увеличился в ходе исследования, как среди всех пациентов ( $p < 0,0001$ ), так и в группах пациентов с ДГР ( $p < 0,0001$ ) и СШТ ( $p < 0,0001$ ). Средняя расчетная скорость роста за 6 мес лечения составила  $12,4 \pm 3,76$  см в год. На фоне проводимой терапии отмечено 2—3-кратное повышение исходно низких уровней ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

Отмеченные нежелательные явления были незначительно выражены и не требовали отмены препарата.

Препарат Растан® продемонстрировал хорошую эффективность и безопасность при его применении у детей с ДГР и СШТ.

Ключевые слова: гормон роста, Растан®, дефицит гормона роста, синдром Шерешевского—Тернера.

The effectiveness and safety of the new Russian drug Rastan® (recombinant human growth hormone) were evaluated in children with growth hormone deficiency (GHD) and Turner's syndrome (TS).

An open-labeled clinical study of the drug was performed in 35 children with GHD or TS. The main efficacy criteria were growth changes and yearly calculated height velocity; the secondary criteria were changes in height SDS and IGF-1 and IGFBP-3 levels. Rastan® was subcutaneously injected daily for 6 months; the dose of the drug being 0.033 mg/kg in GHD and 0.05 mg/day in TS. All enrolled 35 patients completed the study. During the study, the patients' growth significantly increased in all the patients ( $P < 0.0001$ ), in those with GHD ( $P < 0.0001$ ) and TS ( $P < 0.0001$ ). Height SDS statistically significantly increased in all the patients ( $P < 0.0001$ ) and in the GHD ( $P < 0.0001$ ) and TS ( $P < 0.0001$ ) groups. Over 6 months of therapy, the average estimated height velocity was  $12.4 \pm 3.76$  cm/year. There were 2-3-fold increases in lower baseline IGF-1 and IGFBP levels.

The adverse reactions were mild and required no drug discontinuation.

Rastan® was effective and well tolerated in patients with GHD or TS.

Key words: growth hormone, Rastan, growth hormone deficiency, Turner's syndrome.

Хорошо известно, что многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются задержкой роста [1]. При этом наиболее выраженные клинические проявления и тяжелый прогноз болезни имеют пациенты с дефицитом гормона роста (ДГР), составляющие не более 8—9% от общего количества низкорослых детей [3, 21]. Из хромосомных заболеваний, достаточно часто связанных с задержкой роста, распро-

страненность только синдрома Шерешевского—Тернера (СШТ), по данным разных авторов, составляет от 1:2000 до 1:5000 новорожденных девочек, что в 2—3 раза превышает распространенность ДГР. При классическом варианте СШТ (кариотип 45 X0) рост больных обычно не превышает 142—145 см, при мозаицизме (45 X0/46 XX) они могут быть несколько выше. Нередко именно низкий рост ставится причиной обращения к специалисту;

у 20—30% девочек, обратившихся за помощью по поводу задержки роста, диагностируется СШТ, чаще — мозаичный вариант [18].

Низкий рост у детей и взрослых является причиной серьезной социальной и трудовой дезадаптации пациентов. Долгое время такие больные были абсолютно бесперспективны в плане лечения [13]. В настоящее время дети с ДГР и СШТ на фоне гормональной терапии рекомбинантным соматотропином хорошо растут и при длительном лечении могут достичь вполне удовлетворительных параметров физического развития [4—6].

На сегодняшний день физиологические эффекты гормона роста (ГР) хорошо изучены. Основной терапевтический эффект при применении препаратов ГР проявляется в их способности увеличивать линейный рост (соматический и скелетный) и скорость роста. В то же время ГР — активный гормон, который прямо или опосредованно влияет практически на все виды обмена. Соматотропин оказывает мощный анаболический эффект, стимулирует синтез белка во всех клетках, увеличивает мышечную массу и физическую силу, что позволяет использовать его при тяжелых истощающих заболеваниях, прежде всего при СПИДе [9, 19, 22]. ГР также стимулирует липолиз, мобилизацию жирных кислот из жировой ткани, уменьшает ее объем и улучшает структуру тела. Влияние на углеводный обмен проявляется в виде подавления высвобождения инсулина и активной утилизации жиров для энергетических целей, что, однако, может приводить к гипергликемии. Немаловажным является его воздействие на минеральный обмен: ГР увеличивает абсорбцию кальция, что приводит к нормализации минерального состава и плотности костей. Задержка натрия при применении препаратов ГР может приводить к отекам и артериальной гипертензии. Помимо влияния на обмен веществ ГР также увеличивает число и размер мышечных клеток, гепатоцитов, клеток вилочковой, щитовидной желез, надпочечников и половых желез.

Первые препараты ГР выделяли из гипофиза и начали применять с 1958 г. Несмотря на очевидные успехи в лечении ДГР, у этих лекарств отмечен ряд существенных недостатков, как в плане достаточно лимитированного производства, так и в отношении безопасности их применения [14]. Появление на фармацевтическом рынке в 1985 г. рекомбинантных препаратов ГР, безусловно, открыло новые возможности в лечении детей с низкорослостью различного генеза. В настоящее время они широко используются у детей с задержкой внутриутробного развития, не получавших лечения и имеющих отставание конечного роста [8]; при других вариантах синдромальной низкорослости, в том числе синдромах Прадера—Вилли [17] и Сильвера—Рассела; для улучшения ростового прогноза у детей с преждевременным половым созреванием [15]. Также эффективно использование ГР при задержке роста, обусловленной тяжелой соматической патологией, а именно хронической почечной недостаточностью [16], муковисцидозом, системными заболеваниями, требующими длительной терапии глюкокортикоидами. Перспективным считается использование препаратов ГР и в трансплантологии [10]. Рас-

ширяется спектр показаний к назначению препаратов ГР у взрослых, в первую очередь страдающих ДГР, которым требуется пожизненная заместительная терапия ГР в метаболической дозе [2, 7].

Рекомбинантные технологии заключаются в переносе единиц наследственности (генов) из одного организма в другой методами генной инженерии (технология рекомбинантных ДНК). Целью такого переноса является создание нового продукта или получение уже известного в промышленных масштабах. Безусловно, рекомбинантные технологии достаточно сложные и дорогие, и только немногие фармацевтические компании могут наладить производство рекомбинантных препаратов. До недавнего времени на российском фармацевтическом рынке были представлены только импортные лекарства.

В 2006 г. зарегистрирован отечественный рекомбинантный ГР — Растан®. Штамм и технология получения соматотропина разработаны специалистами Института биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова под руководством акад. РАН А. И. Мирошникова. Растан® представляет собой рекомбинантный ГР человека (одноцепочечный полипептид, состоящий из 191 аминокислотного остатка), продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pES1-6. Его выпускает российская фармацевтическая компания "Фармстандарт" на заводе "Фармстандарт-УфаВИТА". Растан® прошел доклинические исследования по острой и субхронической токсичности и доклинической эффективности. В 2005—2006 гг. в Институте детской эндокринологии ЭНЦ РАМН было проведено исследование эффективности и безопасности этого препарата у детей с ДГР и СШТ.

*Цель исследования.* Оценка эффективности и безопасности применения препарата Растан® в лекарственной форме: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения по 4 МЕ (1,33 мг) во флаконах в комплекте с растворителем (0,3% раствором метакрезола) у детей с ДГР и СШТ.

## Материалы и методы

Проведено открытое несравнительное исследование на одной группе пациентов, в котором приняли участие 35 больных с соматотропной недостаточностью и СШТ — 17 (48,57%) и 18 (51,43%) соответственно. Среди них 24 девочки (6 с ДГР, 18 с СШТ) и 11 мальчиков (с ДГР). С изолированной формой дефицита СТГ включено 12 человек, с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза (МДГА) — 5 детей (из них СТГ/ТТГ — у четверых; СТГ/ТТГ/АКТГ — у одного человека). Синдром де Морсье (септооптическая дисплазия, сочетанная с изолированным дефицитом СТГ) выявлен у одного пациента. Хронологический возраст (ХВ) составил  $7,9 \pm 2,5$  (8) лет, костный возраст (КВ) —  $5,4 \pm 2,3$  (5) лет.

Ранее 3 (8,57%) пациента с ДГР получали медикаментозную терапию основного заболевания, прекращенную в связи с отсутствием препарата.

При включении в исследование через 3 мес терапии и по ее завершении через 6 мес все дети проходили комплексное медицинское обследование [3, 11, 20], которое состояло из физикального обследования, антропометрии, рентгенографии кисти с лучезапястным суставом, ЭКГ, консультаций окулиста. МРТ или КТ головного мозга осуществлялись только в начале исследования. Лабораторные исследования проводились перед началом терапии, через 3 и 6 мес терапии включали общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, гормональный профиль крови (ТТГ, свободный  $T_4$ , кортизол), ИРФ-1. Для верификации диагноза на скрининговом визите также проводились СТГ-стимулирующие пробы: с клофелином, СТГ — 5 точек (0, 30, 60, 90, 120 мин) и с инсулином, СТГ — 7 точек (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин). Кариотип определялся до или на визите скрининга только пациентам с СШТ.

Исследуемый препарат вводился в течение 6 мес ежедневно, подкожно с чередованием мест инъекций в вечернее время перед сном. Доза препарата составила 0,033 мг/кг массы тела в день у детей с ДГР и 0,05 мг/кг у детей с СШТ.

Первичными критериями эффективности терапии являлись:

- изменение роста пациента в период терапии (в см);
- годовая скорость роста в период терапии (в см в год).

Вторичными критериями эффективности терапии являлись:

- изменение SDS роста в период терапии;
- отношение костного возраста к хронологическому (КВ/ХВ);
- динамика ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

В качестве критериев оценки безопасности терапии использовали следующие параметры:

- Доля пациентов, у которых отмечались серьезные нежелательные явления, возможно, связанные с приемом исследуемого препарата в ходе терапии;
- Доля пациентов, у которых отмечались нежелательные явления определенно и вероятно связанные с приемом исследуемого препарата в ходе терапии;
- Перечень серьезных нежелательных явлений, возможно связанных с приемом исследуемого препарата, которые отмечались у пациентов в ходе терапии;
- Перечень нежелательных явлений, определенно и вероятно связанных с приемом исследуемого препарата, которые отмечались у пациентов в ходе терапии.

Исследование было одобрено Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств и локальным Комитетом по биомедицинской этике при ГУ Эндокринологическом научном центре РАМН.

**Статистический анализ данных.** Для описания популяции по всем регистрируемым параметрам использовали методы описательной статистики. В зависимости от характера данных статистический анализ включал в себя:

- для качественных параметров — абсолютную и относительную частоту встречаемости;

- для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, — максимальное, минимальное и среднее значения, стандартное отклонение;

- для количественных показателей, распределенных непараметрически, — медиана, минимальное значение, максимальное значение, среднее значение, стандартное отклонение;

- при сравнении значений параметров до начала терапии и после ее окончания использовали критерий Вилкоксона;

- статистически значимыми считали изменения и различия, при которых  $p < 0,05$ ;

- статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 6.0.

## Результаты и их обсуждение

Все пациенты с ДГР и СШТ исходно имели выраженный дефицит роста и скорости роста. При включение в исследование основные антропометрические показатели у детей были следующими: рост — от 84,1 до 148,6 см; средний рост —  $109,3 \pm 13,2$  (107,4) см; SDS роста составил —  $-3,04 \pm 0,81$  (-2,91); годовая скорость роста —  $3,19 \pm 0,79$  (3,5) см/год; средняя масса тела —  $20,2 \pm 8,0$  (18,7) кг. КВ/ХВ составило  $0,631 \pm 0,177$  (0,673).

На протяжении всего периода исследования препарат Растан® продемонстрировал значительный ростостимулирующий эффект. Рост пациентов статистически достоверно увеличился в ходе исследования как среди всех больных ( $p < 0,0001$ ), так и в отдельных группах детей с ДГР ( $p < 0,0003$ ) и СШТ ( $p < 0,0002$ ). После 3 мес терапии темпы роста несколько уменьшились по сравнению с началом терапии, как у всех пациентов, так и в каждой группе в отдельности (рис. 1). Отметим, что некоторое снижение скорости роста за 4–6-й месяц терапии, отмеченное как у всех больных, так и в груп-

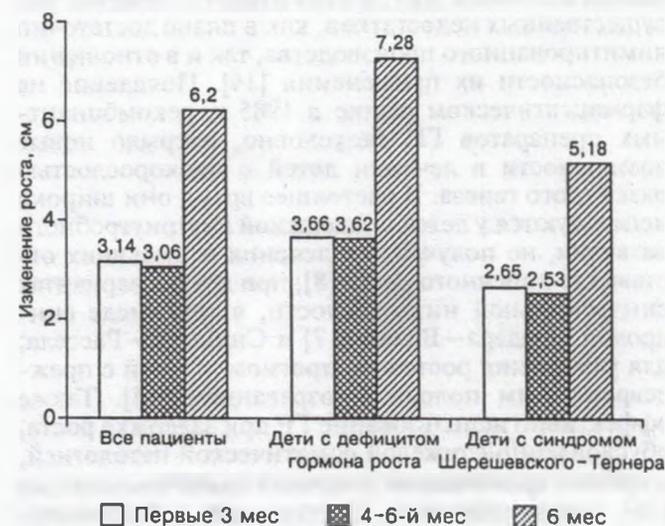


Рис. 1. Увеличение абсолютного роста пациентов на фоне терапии препаратом Растан®.

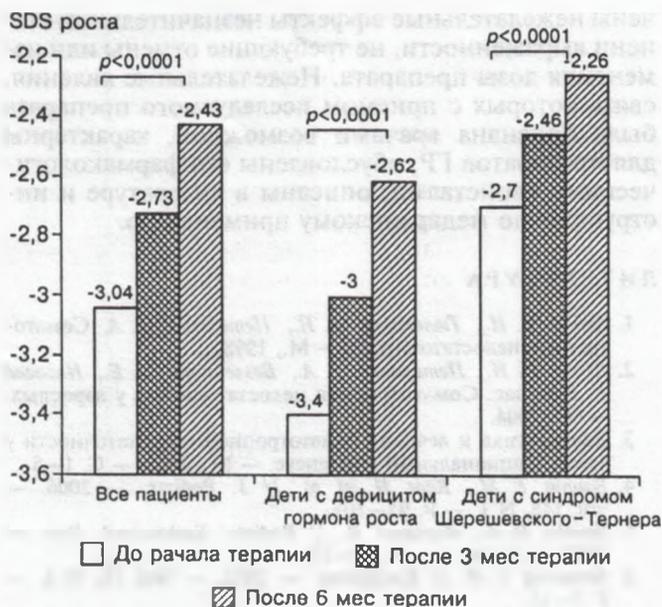


Рис. 2. Влияние терапии препаратом Растан® на SDS роста пациентов.

пах пациентов с ДГР, не являлось статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Показатели SDS роста статистически значимо увеличивались в ходе исследования как среди всех больных ( $p < 0,0001$ ), так и в отдельных группах пациентов с ДГР ( $p < 0,0001$ ) и СШТ ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

В ходе работы выявлено достоверное влияние терапии препаратом Растан® на расчетную годовую скорость роста детей. Годовая скорость роста всех пациентов за 6 мес лечения составила  $12,4 \pm 3,76$  см (рис. 3).

Статистически значимых изменений отношения КВ/ХВ за 6 мес лечения для группы пациентов с СШТ не обнаружено. В группе пациентов с ДГР коэффициент КВ достоверно увеличился с  $0,543 \pm 0,191$  до  $0,627 \pm 0,175$  ( $p < 0,013$ ).

В динамике проведено исследование ИРФ-1 и ИРФСБ-3. На фоне проводимой терапии зарегистрировано статистически значимое повышение уровня ИРФ-1 и ИРФСБ-3 в 2—3 раза, что свидетельствует о высокой эффективности препарата.

Также отмечено, что лечение препаратом Растан® оказывает существенное статистически значимое влияние на массу тела пациента. Средние значения массы для всех пациентов возросли с



Рис. 3. Влияние терапии препаратом Растан® на расчетную годовую скорость роста пациентов.

$20,2 \pm 8,0$  до  $22,4 \pm 8,1$  кг ( $p < 0,0001$ ). Увеличение массы тела является естественным следствием интенсивного роста пациентов.

На фоне проводимой терапии нами также выявлены значимые изменения со стороны некоторых биохимических и гормональных показателей (см. таблицу). Отмечалось статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) повышение активности щелочной фосфатазы, что указывает на активацию процессов костного метаболизма. Кроме того, зафиксировано небольшое повышение уровня глюкозы, не превышающее нормы, что является характерным эффектом соматотропина, требующим внимания врача при лечении всеми препаратами ГР. Понижение уровня креатинина (в рамках нормальных значений) указывает на активацию анаболических процессов. В процессе лечения также отмечено некоторое снижение уровней кортизола и свободного  $T_4$ , свидетельствующее о высокой метаболической активности препарата Растан®.

Терапия препаратом Растан® не оказывала никакого значимого влияния на большинство параметров крови, мочи, температуру тела пациента, на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

**Динамика основных биохимических и гормональных показателей на фоне терапии препаратом Растан®**

Показатель	До начала терапии	Через 3 мес терапии	Через 6 мес терапии	p
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	$362 \pm 94$	$743 \pm 231$	$733 \pm 196$	$< 0,0001^*$
Глюкоза, ммоль/л	$4,61 \pm 0,41$	$4,70 \pm 0,69$	$4,73 \pm 0,66$	$0,044^*$
Креатинин, мкмоль/л	$39,6 \pm 7,9$	$35,3 \pm 6,8$	$36,5 \pm 12,5$	$0,003^*$
Натрий, ммоль/л	$137,9 \pm 3,3$	$139,4 \pm 1,6$	$139,4 \pm 1,7$	$0,098$
Триглицериды, ммоль/л	$0,83 \pm 0,37$	$0,91 \pm 0,42$	$0,95 \pm 58$	$0,54$
Мочевина, ммоль/л	$4,4 \pm 0,88$	$4,2 \pm 1,10$	$4,3 \pm 1,22$	$0,39$
Свободный $T_4$ , пмоль/л	$15,2 \pm 3,4$	$13,8 \pm 2,6$	$14,9 \pm 2,9$	$0,020^*$
Кортизол, нмоль/л	$335 \pm 174$	$350 \pm 167$	$241 \pm 112$	$0,0025^*$

Примечание. \* — различия между значениями параметра до начала терапии и через 6 мес терапии являются статистически значимыми.

За 6 мес терапии не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления, поэтому ни один пациент не выбыл из исследования. Нежелательные явления отмечали у 7 (20%) пациентов. Нежелательные явления, которые, по оценке врачей, в той или иной степени могут быть связаны с терапией исследуемым препаратом, отмечены у 4 (11,43%) больных. К ним относятся пастозность и отеки, вызванные задержкой натрия и жидкости, локальная липоатрофия вследствие проведения инъекций в одно и то же место. Нежелательные явления, связь которых с приемом Растан® была признана врачами возможной, характерны для препаратов ГР, обусловлены его фармакологическими свойствами, описаны в литературе и инструкции по медицинскому применению. Все зарегистрированные нежелательные явления были невыраженными, завершились без каких-либо последствий и не требовали отмены препарата.

В целом переносимость препарата Растан® была признана исследователями хорошей, а лечение расценено как безопасное.

## Выводы

1. Новый отечественный препарат рекомбинантного ГР человека Растан® продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при его применении у детей с соматотропной недостаточностью и СШТ.

2. Средняя абсолютная прибавка роста в общей группе составила  $6,20 \pm 1,88$  см; в группе пациентов с ДГР —  $7,28 \pm 2,02$  см, пациенты с СШТ выросли в среднем на  $5,18 \pm 0,98$  см.

3. Статистически значимым было увеличение SDS роста ( $p < 0,0001$ ): с  $-3,04 \pm 0,81$  до начала терапии до  $-2,43 \pm 0,73$  после 6-месячного курса лечения. В том числе у пациентов с ДГР SDS роста увеличился с  $-3,4 \pm 0,90$  до  $-2,62 \pm 0,78$ , у больных с диагнозом СШТ с  $-2,7 \pm 0,54$  ( $-2,605$ ) до  $-2,26 \pm 0,65$ .

4. Средняя скорость роста за 6 мес лечения составила  $12,4 \pm 3,76$  см в год, в том числе у пациентов с ДГР  $14,56 \pm 4,04$  см/год, у пациентов с СШТ  $10,36 \pm 1,96$  см в год.

5. На фоне проводимой терапии отмечено 2–3-кратное повышение исходно низких уровней ИРФ-1 и ИРФСБ-3.

6. Переносимость лечения в соответствии с международными критериями была хорошей. Отме-

чены нежелательные эффекты незначительной степени выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата. Нежелательные явления, связь которых с приемом исследуемого препарата была признана врачами возможной, характерны для препаратов ГР, обусловлены его фармакологическими свойствами, описаны в литературе и инструкции по медицинскому применению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Нагаева Е. В. Атлас. Соматотропная недостаточность у взрослых. — М., 2004.
3. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный консенсус. — М., 2005. — С. 1–5.
4. Bannik E. M., Raat H. et al. // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148, N 1. — P. 95–101.
5. Bowlby D. A., Rapaport R. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2004. — Suppl. 1. — P. 68–77.
6. Bramswig J. H. // Endocrine. — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 5–13.
7. Cuneo R. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 107–116.
8. Cutfield W. S., Lindberg A. et al. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65. — Suppl. 3. — P. 153–159.
9. D'Amico S., Shi J. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 84, N 1. — P. 204–211.
10. Fuqua J. S. // Semin. Pediatr. Surg. — 2006. — Vol. 15, N 3. — P. 162–169.
11. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3990–3993.
12. Koltowska-Haggstrom M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155, N 1. — P. 109–119.
13. Lindholm J. // Pituitary. — 2006. — Vol. 9, N 1. — P. 5–10.
14. Macario M. E. et al. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 302. — P. 1149.
15. Magiakou M. A. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2004. — Suppl. 3. — P. 484–489.
16. Mahan J. D. et al. // Pediatr. Nephrol. — 2006. — Vol. 21, N 7. — P. 917–930.
17. Myers S. E. et al. // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 137. — P. 42–49.
18. Park E., Bailey J. D., Cowell C. A. // Pediatr. Res. — 1983. — Vol. 17. — P. 1–7.
19. Schambelan M. et al. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 873–882.
20. Sizonenko P. C., Clayton P. E., Cohen P. et al. // Growth Horm. IGF Res. — 2001. — Vol. 11, N 3. — P. 137–165.
21. Van den Broeck J., Van Teunenbroek A., Hokken-Koelega A. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 12. — P. 673–676.
22. Waters D. et al. // Ann. Intern. Med. — 1996. — Vol. 125. — P. 865–872.

Поступила 17.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2007

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.611-08

А. В. Древаль<sup>1</sup>, А. Ф. Цыб<sup>2</sup>, О. А. Нечаева<sup>1</sup>, И. В. Комердус<sup>1</sup>, Б. Я. Дроздовский<sup>2</sup>,  
П. И. Гарбузов<sup>2</sup>, Т. Н. Гусева<sup>2</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСЧЕТНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
РАДИОАКТИВНОГО ЙОДА**<sup>1</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт, <sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Пациенты с диффузным токсическим зобом получили лечение радиоактивным йодом в дозе 5,3–30,0 мКи. Для расчета оптимальной терапевтической активности ( $T_A$ ) использовалась специальная формула, в которой учитывался объем щитовидной железы и захват диагностической активности радиоактивного йода через 24 ч. В результате удельная терапевтическая активность ( $U_A$ ) коррелировала с удельной активностью ( $U_d$ ) и объемом щитовидной железы. Установлено, что высокий процент (33,3) отсутствия эффекта от радиойодтерапии (РИТ) наблюдался, когда рассчитанная  $U_A$  была менее 0,3 мКи/мл, и сокращался до 11,1% при назначении большей активности. Назначение стандартной активности радиоактивного йода (10 мКи) при объеме щитовидной железы до 40 мл по сравнению с рассчитанной по формуле приводит к схожей частоте отсутствия эффекта РИТ тиреотоксикоза при меньшей частоте эутиреоза.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, радиойодтерапия, тиреотоксикоз.

Forty-eight patients with diffuse toxic goiter (Graves's disease) were treated with radioactive iodine in a dose of 5.3–30.0 mCi. A special formula considering the volume of the thyroid and post-24-hour capture of the diagnostic activity of radioactive iodine was used to calculate the optimum therapeutic activity. As a result, specific therapeutic activity ( $S_{TA}$ ) correlated with specific activity and with the volume of thyroid. The high rate (33.3%) of recurrent thyrotoxicosis was observed when the calculated  $S_{TA}$  was less than 0.3 mCi/ml and reduced to 11.1% if a greater activity was applied. The use of the standard activity of radioactive iodine (10 mCi) with a thyroid volume of up to 40 ml, as compared to that calculated by the formula results in the similar rate of ineffective radioiodine therapy for thyrotoxicosis at a lower incidence of euthyrosis.

Key words: diffuse toxic goiter (Graves' disease), radioiodine therapy, thyrotoxicosis.

Для лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) <sup>131</sup>I используются различные методы расчета его терапевтической активности ( $T_A$ ). Так, например, применяют фиксированную  $T_A$  в диапазоне от 6 до 20 мКи [5, 7, 11]. Или подсчитывают  $T_A$ , исходя из объема щитовидной железы (ЩЖ) и захвата <sup>131</sup>I железой [4, 8, 13]. Или же определяют поглощенную ЩЖ дозу <sup>131</sup>I при диагностическом исследовании и, исходя из нее, высчитывают необходимую  $T_A$  [1, 3, 9, 10]. Вместе с тем, несмотря на различные подходы при расчете  $T_A$  <sup>131</sup>I, в 12–15% случаев эффект от лечения отсутствует [2, 4, 6, 9, 11].

В нашем исследовании использована формула расчета  $T_A$  по удельной активности ( $U_A$ ), эффективность которой оценивали с точки зрения оптимизации  $T_A$  <sup>131</sup>I для лечения ДТЗ.

**Материалы и методы**

Радиойодтерапию (РИТ) тиреотоксикоза получили 48 больных с ДТЗ (42 женщины и 6 мужчин). В обследованной группе преобладали лица среднего возраста — 45,4 ± 13,0 года. Медиана периода с момента установления диагноза до проведения РИТ составила 45 [24; 60] мес. Большинство — 47 (98%) человек в качестве тиреостатических препаратов получали мерказолил, 1 (2%) больной — пропил. 3 (6%) пациентов были прооперированы ранее по поводу ДТЗ. Тиреотоксикоз тяжелого течения диагностирован у 5 (10,4%) больных, у остальных 43 (83,6%) был тиреотоксикоз средней степени тяжести.

Для определения степени захвата <sup>131</sup>I ЩЖ пациенту назначалась диагностическая активность <sup>131</sup>I (5 мКи) и измерялся процент накопления <sup>131</sup>I над поверхностью ЩЖ через 2, 4, 24, 48 и 72 ч.

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводилось при помощи аппаратов Aloka SSD 500 или Toshiba 260 А с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ (V) рассчитывался по формуле J. Brunn (1981):

$$V = (D_p \cdot Ш_p \cdot B_p \cdot D_l \cdot Ш_l \cdot B_l) \cdot 0,479,$$

где D, Ш, B — длина, ширина и высота соответственно правой (п) и левой (л) долей.

Гормоны крови (ТТГ, свободный  $T_4$ ) исследовали в венозной крови натощак иммунохемилюминесцентным методом с использованием набора Abbott (США) на автоматическом анализаторе ("Architex", США). Нормальные показатели ТТГ — 0,4–4,0 мкМЕ/мл, свободный  $T_4$  — 10,3–24,5 пмоль/л.

За 10 дней до назначения  $T_A$  <sup>131</sup>I тиреостатические препараты, которые получали пациенты, были отменены.  $T_A$  <sup>131</sup>I представлял собой раствор йодида натрия, который большой дозой принимал однократно перорально.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ Statistica 6,0 и Biostat. Использовались критерии Фридмана для множественного сравнения результатов лечения, Крускала—Уоллиса и критерий Данна для множественных сравнений групп. Для сравнения качественных показателей применялся двусторонний вариант критерия Фишера. Для корреляционного анализа использо-

вался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — среднеквадратичное отклонение) или  $Me$  [25; 75] (где  $Me$  — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

*Расчет терапевтической активности радиоактивного йода.*

$T_A$  рассчитывали по формуле, в которой учитывался объем ЩЖ, захват диагностической активности  $^{131}I$  по истечении 24 ч ( $C$ ) и 4 коэффициента ( $A_n$ ), с помощью которых врач мог дополнительно корректировать рассчитанную активность:

$$T_A = [A_n / (C/V)] \cdot 100, \quad (1)$$

где  $A_n$  — коэффициент, который может иметь одно из четырех значений ( $A_1 = 0,15$ ;  $A_2 = 0,2$ ;  $A_3 = 0,25$  и  $A_4 = 0,3$ ) и выбирается врачом в зависимости от определенных клинических показателей течения ДТЗ (см. ниже).

Для того чтобы предложенный расчет стал очевиден, необходимо обратить внимание на то, что в формулу (1) включена так называемая удельная функциональная активность ЩЖ ( $Y_A$ ), т. е. процент захвата диагностической активности  $^{131}I$  на объем ЩЖ:

$$Y_A = C/V. \quad (2)$$

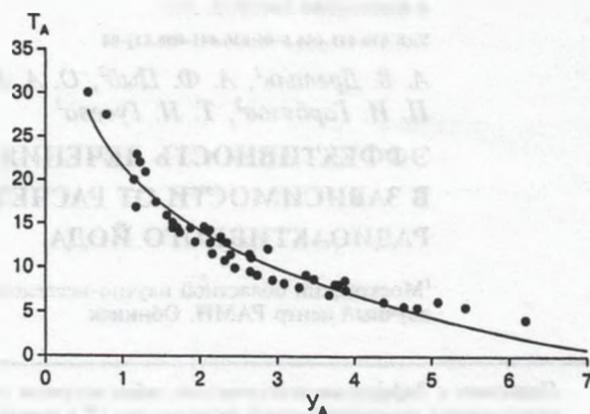
Следовательно, с учетом формулы (2) формула (1) преобразуется в вид

$$T_A = (A_n/Y_A) \cdot 100. \quad (3)$$

Таким образом, в нашем случае  $T_A$ , рассчитываемая по формуле (3), обратно пропорциональна  $Y_A$ : чем более активно функционирует ЩЖ, тем назначаемая  $T_A$  дозы  $^{131}I$  меньше. Логика, лежащая в основе такой зависимости, базируется на допущении, что чем более активно функционирует ЩЖ, тем быстрее она накапливает  $^{131}I$ , повреждающий тиреоидные клетки. Вместе с тем следует заметить, что на эффект лечения  $^{131}I$  влияют и другие факторы, которые в вышеуказанной формуле игнорируются для простоты расчетов.

Формула (3) позволяет назначать в определенном смысле сопоставимые по повреждающему эффекту  $T_A$   $^{131}I$ , так как учитывает функцию ЩЖ. В результате расчетная активность, которую получали наши больные, была в диапазоне 5,3—30,0 мКи ( $12,3 \pm 5,6$  мКи).

Поскольку  $Y_A$  вычисляется из отношения процента захвата диагностической активности  $^{131}I$  ( $C$ ) и объема ЩЖ, то необходимо установить, не являются ли эти параметры взаимозависимыми, что и было нами сделано на примере группы обследованных больных с ДТЗ. Оказалось, что объем ЩЖ не коррелирует с захватом диагностической активности  $^{131}I$  ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,25$ ) и поэтому нельзя исключить из формулы (1) и (3) один из этих параметров,



Зависимость между  $Y_A$  и  $T_A$  ( $r = -0,87$ ;  $p = 0,0001$ ;  $T_A = 22,7 - 3,9 \cdot Y_A$ ).

как зависимый от другого. Это и понятно, так как небольшая по размерам ЩЖ может быть функционально очень активна и интенсивно захватывать для синтеза тиреоидных гормонов йод (в том числе и  $^{131}I$ ), а с другой стороны, функция ЩЖ больших размеров может быть, например, существенно подавлена тиреостатиками, что и выразится в низком захвате  $^{131}I$ .

Вместе с тем  $T_A$ , полученная больным, очень сильно и обратно пропорционально коррелировала с  $Y_A$  (см. рисунок), что и следовало ожидать с учетом вида формулы (3).

Однако она оказалась не линейной, а параболической: в диапазоне низкого захвата диагностической активности ( $\leq 1$ ) и высокого ( $> 4$ ) наблюдается отчетливое отклонение от прямой вверх. Это означает, что при близких к максимальным и особенно минимальным значениям захвата  $^{131}I$  больной получает несколько большую  $T_A$   $^{131}I$ , чем при средних значениях захвата.

Исходя из формулы (3), параболическая зависимость, скорее всего, связана с влиянием на  $T_A$  коэффициента  $A_n$ . Для проверки этого предположения формула (3) была нормирована — обе ее части разделены на  $A_n$ , т. е. она была приведена к виду:

$$T_n/A = 1/Y_A \cdot 100. \quad (4)$$

Далее для каждого обследуемого значения левой и правой частей формулы (4) вычислили и проверили их взаимозависимость. Нормирование левой и правой частей формулы (3) по отношению к  $A_n$  (фактически удаление  $A_n$  из формулы) трансформировало зависимость  $T_A$  и  $Y_A$  из параболической в линейную, что и доказывает нелинейность воздействия коэффициента  $A_n$ .

Выбор одного из четырех коэффициентов  $A_n$  зависел в определенной степени от объема ЩЖ — при очень больших объемах выбирается минимальная активность из-за риска сдавления органов шеи при выраженном лучевом тиреоидите после РИТ.

Вместе с тем, когда объем ЩЖ не превышает 40 мл, никакой зависимости между ее объемом и  $A_n$  нет ( $r = -0,03$ ,  $p = 0,8$ ). В этом случае выбор осуществляется только между значениями  $A_n$ ,

равными 0,25 и 0,3 мКи, которые оказываются практически случайными. А при объеме ЩЖ, превышающем 40 мл, выявлена отчетливая отрицательная зависимость между объемом ЩЖ и значениями  $A_n$  ( $r = -0,9$ ,  $p = 0,0001$ ), т. е. при объеме ЩЖ более 40 мл с его увеличением значение коэффициента, подставляемого в формулу (3), снижается.

*Клиническая эффективность рассчитанной  $T_A^{131I}$ .* В случае, когда не определяется поглощенная доза, клиническую эффективность РИТ можно оценивать в зависимости от активности  $^{131}I$ , которая приходится на единицу объема ЩЖ (в нашем случае на 1 мл). Таким образом, удельная  $T_A$  ( $U_{TA}$ ) рассчитывалась по формуле

$$U_{TA} = T_A/V = A/C \text{ (в мКи/мл)}. \quad (5)$$

Как видно из табл. 1, чем больше был объем ЩЖ, тем меньшая  $U_{TA}$  назначалась больному. Это связано с тем, что  $U_{TA}$  в конечном счете зависит только от двух параметров —  $A$  и  $C$ ; см. формулу (5). При этом параметр  $C$  от объема ЩЖ не зависит, а коэффициент  $A$  находится по отношению к объему ЩЖ в обратной зависимости. Отсюда зависимость  $U_{TA}$  определяется только параметром  $A$ , которую и отражает обратная зависимость  $U_{TA}$  от объема ЩЖ.

Несмотря на то что больные с большими объемами ЩЖ получают меньшую дозу радиоактивности, ее объем в процентном отношении сокращается заметно больше в 1-м случае, чем во 2-м, особенно в первые 1,5 мес. За счет этого статистически значимое различие в объеме ЩЖ между группами до лечения исчезает уже через 1,5 мес. Следовательно, можно полагать, что расчетная формула, которая использовалась радиологами в нашем исследовании, оптимально модулирует дозу радиоактивности в зависимости от объема ЩЖ. Следует заметить, что у 2 больных, получивших  $U_{TA}$  0,4–0,5 мКи/мл, через 1,5 мес после проведения РИТ объем ЩЖ был несколько больше, чем до проведения РИТ (на 6 и 3,8% соответственно). К 3-му месяцу после РИТ

объем ЩЖ сократился у одной больной на 37%, а у второй оставался таким же, как и к 1,5 мес.

Уровень ТТГ до проведения РИТ у большинства больных (66,6%) был ниже нормы и не имел различий между группами ( $p > 0,05$ ). Таким образом, несмотря на то, что больные находились перед РИТ в состоянии клинического эутиреоза, полной ремиссии заболевания не было достигнуто. После проведения РИТ уровень ТТГ возрастал и к 3 месяцу после проведения РИТ был заметно выше по сравнению с таковым, определявшимся как до, так и через 1,5 мес после лечения. Однако достоверные различия наблюдались только у больных, получивших  $U_{TA}$  0,3–0,4 и 0,4–0,5 мКи/мл (т. е. в первом случае уровень ТТГ возрос от 0,05 до 6,2 мкМЕ/мл через 3 мес после РИТ, а во втором случае — от 0,03 до 13,4 мкМЕ/мл;  $p = 0,007$  и  $p = 0,0001$  соответственно). Таким образом, если ориентироваться на уровень ТТГ, то полного устранения тиреотоксикоза можно скорее ожидать у тех больных, которые получили  $U_{TA}$ , превышающую 0,3 мКи/мл.

По уровню свободного  $T_4$  как до, так и после проведения РИТ группы были идентичными ( $p > 0,05$ ). При этом различий не наблюдалось и в пределах каждой из групп ( $p > 0,05$ ). Отсутствие различий по уровню свободного  $T_4$  как между группами, так и в пределах одной группы можно объяснить тем, что при изменении этого показателя (повышение, снижение) сразу же назначалась необходимая терапия (либо тиреостатическая, либо заместительная) и уровень свободного  $T_4$  поддерживался в пределах нормальных значений.

В связи с этим больные через 3 мес после назначения  $^{131}I$  разделялись на 3 группы в зависимости от того, как у них поддерживалось состояние эутиреоза (табл. 2): 1-я — больные с сохраняющимся тиреотоксикозом, когда эутиреоз поддерживался только на фоне тиреостатической терапии; 2-я — больные с гипотиреозом, когда эутиреоз поддерживался тироксином, и 3-я — больные с эутирео-

Таблица 1

Динамика объема ЩЖ в зависимости от полученной  $U_{TA}$ 

Показатель	$U_{TA}$ , мКи/мл			
	0,2–0,3 (n = 12)	0,3–0,4 (n = 22)	0,4–0,5 (n = 7)	0,5–0,7 (n = 5)
	1	2	3	4
Объем ЩЖ, мл:				
до РИТ	35,6* [25,5; 68,3]	37,2** [28,1; 51,4]	28,4*** [14,4; 29,8]	20,5*** [20,2; 25,3]
через 1,5 мес	18,1 [13,5; 35,0]	17,8 [13,3; 20,0]	12,6 [11,2; 18,7]	15,5 [16,8; 17,3]
через 3 мес	17,1 [13,7; 20,9]	12,4 [9,8; 15,0]	8,6 [8,1; 14,1]	14,7 [8,0; 19,1]
Сокращение ЩЖ, %:				
через 1,5 мес	42,8 ± 16,6	49,0 ± 18,1	33,2 ± 22,5	26,6 ± 9,7
через 3 мес	50,3 ± 18,7	63,0 ± 19,5	42,5 ± 24,4	35,9 ± 24,6

Примечание. Звездочки — значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ): \* — между 1-й и 3-й; 1-й и 4-й, \*\* — между 2-й и 3-й; 2-й и 4-й.

Таблица 2

Результаты лечения радиоактивным йодом через 3 мес в зависимости от  $U_{TA}$ 

Группа	$U_{TA}$ , мКи/мл				p
	0,2—0,3	0,3—0,4	0,4—0,5	0,5—0,7	
Больные с тиреотоксикозом	4/12 (33,3)	3/22 (13,6)	0/9 (0)	1/5 (20)	> 0,05
Больные с эутиреозом	3/12 (25)	8/22 (36,4)	2/9 (22,2)	1/5 (20)	> 0,05
Больные с гипотиреозом	5/12 (41,7)	11/22 (50)	7/9 (77,8)	3/5 (60)	> 0,05

Примечание. В скобках — процент.

зом, когда не требовалась ни тиреостатическая, ни заместительная терапия.

Как видно из таблицы, через 3 мес после РИТ тиреотоксикоз чаще наблюдался (33,3%) среди больных, которые получили минимальную  $U_{TA}$  (0,2—0,3 мКи/мл). У тех же, кто получил дозу более 0,3 мКи/мл, тиреотоксикоз через 3 мес отмечался у 11,1% пациентов. Вместе с тем гипотиреоз у больных, получивших  $U_{TA}$  более 0,3 мКи/мл, через 3 мес после РИТ наблюдался у 58,3% больных. Поскольку целью РИТ является купирование тиреотоксикоза, то необходимо, чтобы процент больных с сохраняющимся тиреотоксикозом после проведения РИТ был минимальным. С этой точки зрения  $U_{TA}$  не должна, вероятно, быть меньше 0,3 мКи/мл даже в том случае, если такие низкие значения получаются из формулы.

В ряде работ отмечается, что назначение фиксированной активности  $^{131}I$  имеет определенные преимущества в лечении тиреотоксикоза по сравнению с расчетом его активности по формуле [3, 4, 11]. В связи с этим мы выделили подгруппу больных, получивших  $T_A$  10 мКи. Объем ЩЖ у этих пациентов на момент проведения РИТ составлял  $29,3 \pm 4,4$  мл. При сравнении с больными, которые получили  $T_A$ , рассчитанную по формуле, отсутствие эффекта РИТ наблюдалось практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах (табл. 3). Однако частота эутиреоза была выше, а гипотиреоза ниже у больных, получивших  $T_A$ , рассчитанную по формуле. Таким образом, если целью лечения является достижение в определенной степени мягкого терапевти-

Таблица 3

Результаты лечения к 3-му месяцу после РИТ при  $T_A$   $10,3 \pm 1$  мКи и при рассчитанной  $U_{TA}$  (но более 0,3 мКи/мл)

Показатель	Объем ЩЖ, мл	Результаты лечения к 3-му месяцу		
		больные с тиреотоксикозом	больные с эутиреозом	больные с гипотиреозом
$T_A$ $10,3 \pm 1$ мКи (n = 10)	$29,3 \pm 4,4$	1/10 (10)	2/10 (20)	7/10 (70)
$U_{TA}$ , мКи/мл (n = 36)	$32,7 \pm 14,8$	4/36 (11,1)	11/36 (30,5)	21/36 (58,3)

Примечание. В скобках — процент.

ческого эффекта РИТ тиреотоксикоза в ближайшие 3 мес, то рассчитанная по формуле доза имеет явные преимущества.

## Выводы

1. Рассчитанная в зависимости от объема и удельной активности  $^{131}I$   $T_A$  составила  $5,3—30,0$  мКи ( $12,3 \pm 5,6$  мКи) и она обратно пропорционально коррелировала с удельной активностью, прямо пропорционально — с объемом ЩЖ ( $r = -0,87$ ,  $p = 0,001$ ) и не зависела от корректирующих коэффициентов формулы при объеме менее 40 мл.

2. Полученная больным  $U_{TA}$  не коррелировала со степенью уменьшения ЩЖ через 3 мес, но при этом высокий процент отсутствия эффекта от РИТ (33,3) наблюдался при  $T_A$  менее 0,3 мКи/мл и сокращался до приемлемых 11,1% при большей вводимой активности.

3. У больных ДТЗ с объемом ЩЖ до 40 мл рассчитанная по формуле активность радиоактивного йода по сравнению со стандартной (10 мКи) приводит к более высокой частоте эутиреоза (32 и 20% соответственно) при совпадающей частоте отсутствия эффекта РИТ тиреотоксикоза (11 и 10%) через 3 мес после РИТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дроздовский Б. Я., Гарбузов П. И., Гусева Т. Н. // Высокие медицинские технологии в эндокринологии. — М., 2006. — С. 298.
2. Стронгин Л. Г., Шестакова Г. В., Будкина М. Л., Сидорова Н. А. // Клини. и эксперим. тиреолог. — 2006. — Т. 2, № 3. — С. 56—58.
3. Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3—10.
4. Alexander E. K., Larsen P. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 1073—1077.
5. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 8. — P. 3611—3617.
6. Danaci M., Feek C. M., Notghi A. et al. // N. Z. M. J. — 1988. — Vol. 101, N 858. — P. 784—786.
7. Eriksson E., Eriksson K., Wahlberg P. // Acta Med. Scand. — 1985. — Vol. 217, N 1. — P. 55—60.
8. Giovanella L., De Palma D., Ceriani L. et al. // Radiol. Med. — 2000. — Vol. 100, N 6. — P. 480—483.
9. Haase A., Blhre M., Lauer I. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2000. — Vol. 108, N 2. — P. 133—137.
10. Howarth D., Epstein M., Lan L. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28, N 10. — P. 1489—1495.
11. Jarlyv A. E., Hegedms L., Kristensen L. O. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43, N 3. — P. 325—329.
12. Masri M. T., Menne M., Rooney B. L., Caplan R. H. // Wisconsin Med. J. — 1995. — Vol. 94, N 1. — P. 21—25.
13. Nordyke R. A., Gilbert F. I. Jr. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32, N 3. — P. 411—416.

Поступила 17.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-008.64-085.272.014.425]-036.8-074

А. С. Аметов<sup>1</sup>, Е. С. Белоножкина<sup>1</sup>, И. И. Павлюченко<sup>2</sup>, А. А. Басов<sup>2</sup>**ПРО- И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ**<sup>1</sup>Российская медицинская академия последипломного образования, Москва; <sup>2</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

*Проведенные сравнительные исследования выявили значительное усиление процессов свободнорадикального окисления (СРО) у больных с компенсированным и декомпенсированным гипотиреозом. У больных с декомпенсированным гипотиреозом интенсивность процессов СРО была в 2,26 раза выше, чем аналогичные показатели у больных с компенсированным ( $p < 0,05$ ). У больных с компенсированным гипотиреозом выявлена положительная корреляция между показателями быстрой вспышки хемилюминесценции (БВХЛ) плазмы крови и содержанием триглицеридов ( $r = +0,82$ ) и липопротеинов низкой плотности ( $r = +0,69$ ) в плазме, при декомпенсированном гипотиреозе выявлена положительная корреляция между быстрой вспышкой хемилюминесценции плазмы крови и содержанием холестерина в плазме ( $r = +0,41$ ). В исследованиях *in vitro* и *ex vivo* были получены данные, подтверждающие антиоксидантные свойства препарата липоевой кислоты (тиоктацида), снижавшего БВХЛ на 46–70% у обеих групп больных гипотиреозом.*

**Ключевые слова:** гипотиреоз, хемилюминесценция, липоевая кислота, тиоктацид, триглицериды, липопротеины низкой плотности.

*The comparative studies revealed a considerable increase in free radical oxidation (FRO) processes in patients with compensated and decompensated hypothyroidism. In patients with decompensated hypothyroidism, the rate of FRO processes was 2.26 times higher than that in those with compensated hypothyroidism ( $p < 0.05$ ). In the patients with compensated hypothyroidism, there was a positive correlation between the fast plasma chemiluminescence flash (FPCF) and the plasma levels of triglycerides ( $r = +0.82$ ) and low-density lipoproteins ( $r = +0.69$ ) whereas in the patients with decompensated hypothyroidism, there was a positive correlation between FPCF and the plasma levels of cholesterol ( $r = +0.41$ ). *In vitro* and *ex vivo* studies provided evidence suggesting the antioxidative properties of lipoic acid preparations (thioctacidum) diminishing FPCF by 46–70% in both groups of patients with hypothyroidism.*

**Key words:** hypothyroidism, chemiluminescence, lipoic acid, thioctacidum, triglycerides, low-density lipoproteins.

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким, длительным снижением содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови или недостаточностью их биологического эффекта на тканевом уровне. Принято различать первичный, центральный и периферический гипотиреоз [3].

В настоящее время распространенность гипотиреоза среди населения очень широка и составляет: манифестный гипотиреоз 0,2–2%, субклинический примерно 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста (более 50 лет) заболеваемость всеми формами гипотиреоза может достигать 12% и более [13]. Эти данные позволяют считать, что гипотиреоз является одним из самых распространенных эндокринных заболеваний.

Тревожная тенденция в увеличении числа больных гипотиреозом подчеркивает его большое медицинское и социальное значение, а также требует дальнейшего изучения влияния дефицита тиреоидных гормонов на состояние многих органов и обменных процессов в организме.

Подробно изучены изменения липидного обмена при гипотиреозе, которые в целом характеризуются как атерогенные и наблюдаются у подавляющего числа пациентов. Выраженность нарушений липидного обмена обратно пропорциональна уровню тироксина ( $T_4$ ) и прямо пропорциональна уровню тиреотропного гормона (ТТГ) [13]. Около 95% всех больных с манифестным гипотиреозом имеют гиперхолестеринемию. Изолированная триглицеридемия встречается при этом только в 5% случаев, однако сочетание гиперхолестеринемии и триглицеридемии наблюдается в 40–70% [14].

До настоящего времени нет единого мнения о влиянии гормонов щитовидной железы на процессы свободнорадикального окисления (СРО), в том числе и на продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), образование активных форм кислорода (АФК). Продукты ПОЛ являются высокотоксичными соединениями, в избытке приводят к снижению барьерной функции биомембран, вследствие повышения их проницаемости для органических веществ и различных ионов, вызывают распад лизосом с выходом лизосомальных ферментов в клетку, что способствует разрушению клеточной оболочки митохондрий, цитолизу, торможению клеточного деления. Продукты ПОЛ подавляют активность ферментов, расщепляющих аминокислоты, витамины, разобщают окислительные фосфорилирование, тормозят цикл Кребса [2].

Образование АФК в организме человека имеет важное физиологическое значение, так как они обладают мощными защитными свойствами и выполняют разнообразные регуляторные функции. В настоящее время к основным формам АФК относят супероксидный анион-радикал ( $\cdot\text{OO}\cdot$ ), синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), гидроксильный радикал ( $\cdot\text{OH}$ ), гидропероксильный радикал ( $\cdot\text{OON}$ ), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [6]. Так, в щитовидной железе образование перекиси водорода является неотъемлемой частью активации йода, что необходимо для синтеза тиреоидных гормонов. Щитовидная железа — единственная ткань, способная окислять ионы йода ( $\text{I}^-$ ) до состояния с более высокой валентностью, что необходимо для органификации  $\text{I}^-$  и биосинтеза ее гормонов [9].

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение показателя
Всего больных	33
Средний возраст, годы	46,4 ± 1,2
Средняя длительность гипотиреоза, годы	6,6 ± 0,3
Средний индекс массы тела, кг/м	29,8 ± 1,8
Вид лечения (число больных):	
L-тироксин	21
эутирокс	12

Патологические последствия возникают при чрезмерном накоплении АФК, пероксидов и их вторичных продуктов — состоянии, называемом обычно окислительным стрессом. А факторы и вещества (прежде всего избыток  $O_2$ ), способствующие этому, называют прооксидантами, которые различны по своей природе, но в конечном счете все они вызывают окислительную модификацию (ОМ) биомолекул. Окислительный стресс с накоплением в тканях и биологических жидкостях АФК и вторичных продуктов ОМ макромолекул обнаружен более чем при 100 болезнях, в том числе и при гипотиреозе [4, 12, 16].

Тиреоидные гормоны относятся к группе антиоксидантов, так же как и ретинолы, токоферолы, витамин К, флавоноиды, аскорбиновая и никотиновая кислоты, стероидные и половые гормоны, биогенные амины, серосодержащие аминокислоты, микроэлементы (селен, магний, кобальт, цинк, хром, олово), фосфолипиды, билирубин [7]. Механизм их антиоксидантного действия точно не известен, но он определяется как их структурой (фе-

нольные соединения могут выступать в роли свободных антиоксидантов), так и физиологическими функциями, связанными с воздействием на многие процессы метаболизма, оказывающие влияние на динамику развития и интенсивность течения реакций СРО. Тиреоидные гормоны способны изменять уровень и активность антиоксидантов и прооксидантов (преимущественно  $O_2$ ), степень насыщенности жирных кислот, основных объектов СРО [1].

Дефицит тиреоидных гормонов при гипотиреозе может служить одним из факторов инициации неконтролируемых процессов СРО, что отягощает течение данной патологии.

Безусловно, целью заместительной гормональной терапии первичного гипотиреоза является достижение медикаментозной компенсации и поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5—2,5 мМЕ/л [13], но в свете последних научных открытий особое значение приобретает в дополнении к стандартной заместительной терапии поиск новых более эффективных, патогенетических подходов к лечению, направленных на предупреждение возникновения и развития осложнений гипотиреоза, коррекцию метаболических изменений. Новые данные, полученные при исследовании механизмов развития осложнений при гипотиреозе, роли окислительного стресса и нарушенного синтеза энергии в тканях, привлекли наше внимание к препарату, который уже давно широко используется в практической медицине, а именно к альфа-липоевой (тиоктовой) кислоте.

Липоевая кислота — один из самых эффективных поглотителей свободных радикалов является звеном эндогенной антиоксидантной системы ор-

Таблица 2

Липидный спектр и показатели хемилюминесценции плазмы крови компенсированных и декомпенсированных больных с гипотиреозом ( $M \pm m$ , медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Компенсированные больные с гипотиреозом (n = 15)	Декомпенсированные больные с гипотиреозом (n = 18)
БВХЛ, усл. ед.	0,296 ± 0,028	0,537 ± 0,064	1,214 ± 0,179
25-й процентиль	0,279	0,461	0,762
медиана	0,302	0,508	1,077
75-й процентиль	0,321	0,578	1,596
+ фармпрепарат липоевой кислоты, %-ing	—	70,5 ± 4,8	69,7 ± 1,9**
Инкубация с фармпрепаратом липоевой кислоты, 30 мин, %-ing	—	48,6 ± 6,3	46,3 ± 5,5**
ХС, ммоль/л	3,91 ± 0,24	4,55 ± 0,15*	6,48 ± 0,31
25-й процентиль	3,25	4,35	5,62
медиана	3,80	4,60	6,10
75-й процентиль	4,75	4,85	7,54
ТрГ, ммоль/л	1,10 ± 0,11	1,20 ± 0,13*	2,18 ± 0,17
25-й процентиль	0,75	1,05	1,32
медиана	1,10	1,10	2,05
75-й процентиль	1,45	1,35	2,72
ЛПНП, ммоль/л	45,7 ± 1,49	46,1 ± 1,56*	58,2 ± 2,40
25-й процентиль	41,5	41,5	55,8
медиана	47	46,0	59,0
75-й процентиль	49,5	49,5	64,0
Достоверность	—	p < 0,017	p < 0,017 p <sub>1</sub> < 0,05

Примечание. \* —  $p \geq 0,017$  (0,05/3) — относительно показателей контрольной группы; \*\* —  $p_1 \geq 0,05$  — относительно показателей больных с компенсированным гипотиреозом.

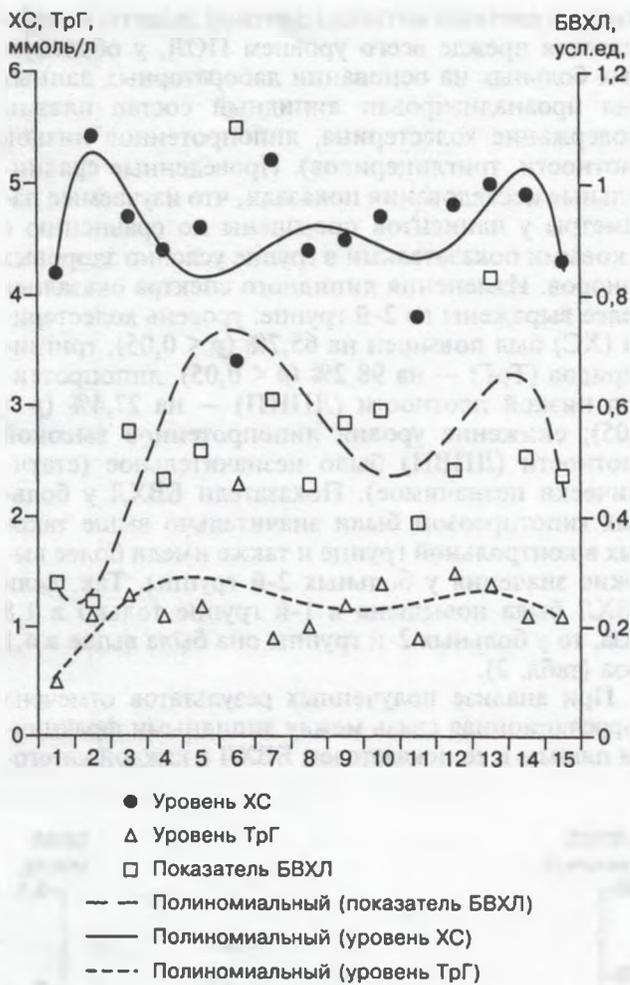


Рис. 1. Показатели интенсивности БВХЛ, уровня ХС и ТрГ у больных с компенсированным гипотиреозом.

Здесь и на рис. 3 по оси абсцисс — больные с компенсированным гипотиреозом.

ганизма, а также кофактором ряда метаболических процессов в организме [15].

Таким образом, целью настоящего исследования стало изучение интенсивности процессов СРО при гипотиреозе и определение их корреляционной зависимости от уровня липидных фракций крови и степени медикаментозной компенсации заболевания, а также изменение процессов СРО крови и плазмы обследуемых больных с гипотиреозом под влиянием липоевой кислоты (фармпрепарат Тиоктацид 600 Т).

**Материалы и методы**

Критериями выбора больных для настоящего исследования служили любые формы первичного гипотиреоза, возраст пациентов не старше 55 лет. Критериями, исключающими больных из исследования, были инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем или наркотическая зависимость, любое тяжелое, прогрессирующее заболевание, наличие сопутствующей эндокринной патологии.

В рамках проведенной работы обследовано 33 пациента (женщины в возрасте 34—53 лет) с диагностированным первичным гипотиреозом (дли-

тельность заболевания составила от 1 года до 15 лет). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров, сопоставимых по возрасту с наблюдаемыми больными (25—52 лет, средний возраст  $43,2 \pm 1,99$  года.)

Лабораторное обследование тиреоидного статуса — свободной фракции тироксина ( $cT_4$ ) и тиреотропного гормона (ТТГ) проводилось при помощи стандартных методик иммунодиагностическими наборами фирмы "Immunotech" (Чехия). Нормой для ТТГ являются показатели от 0,4 до 4,0 мМЕ/л, для  $cT_4$  — 10—23 пм/л.

Уровень СРО биосубстратов плазмы крови больных гипотиреозом оценивали по интенсивности быстрой вспышки хемилюминесценции (БВХЛ), с помощью люминотестера LT-01 на основе методики НИИБИ Ростова-на-Дону (к 2,9 мл трис-буфера (рН 6,8), содержащего люминол, добавляется 100 мкл исследуемой плазмы, смесь инкубируется 600 с при 37°C, затем вносится 0,5 мл 3% перекиси водорода и фиксируется БВХЛ на LT-01).

Антиокислительную активность (АОА) препаратов оценивали по их способности ингибировать БВХЛ in vitro путем внесения их в объеме 20 мкл в

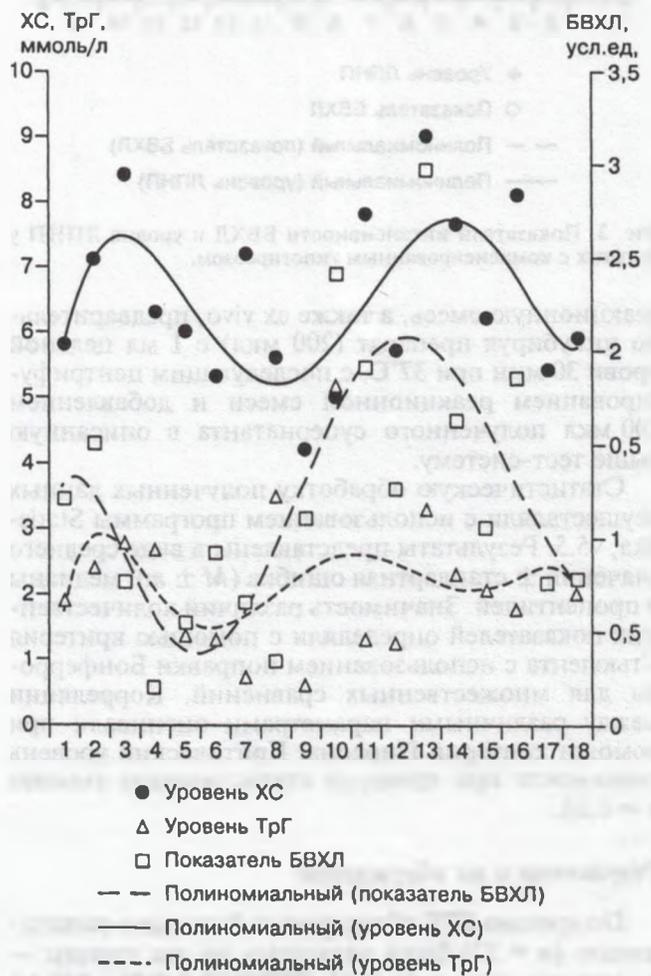


Рис. 2. Показатели интенсивности БВХЛ, уровня ХС и ТрГ у больных с декомпенсированным гипотиреозом.

Здесь и на рис. 4 по оси абсцисс — больные с декомпенсированным гипотиреозом.

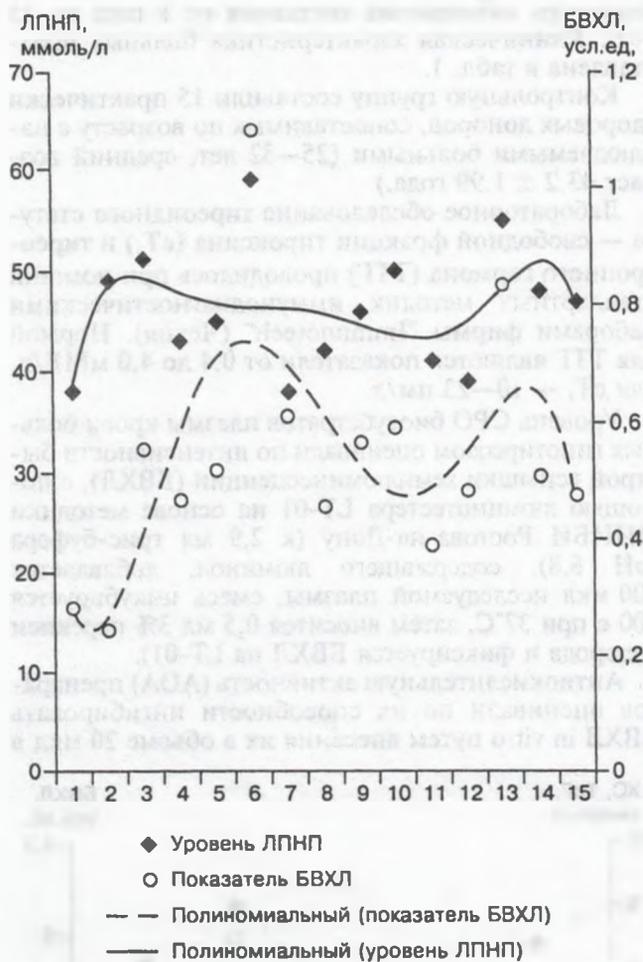


Рис. 3. Показатели интенсивности БВХЛ и уровня ЛПНП у больных с компенсированным гипотиреозом.

реакционную смесь, а также *ex vivo*, предварительно инкубируя препарат (200 мкл) с 1 мл цельной крови 30 мин при 37°C, с последующим центрифугированием реакционной смеси и добавлением 100 мкл полученного супернатанта в описанную выше тест-систему.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica, v5.5. Результаты представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка ( $M \pm m$ ), медианы и процентилей. Значимость различий количественных показателей определяли с помощью критерия Стьюдента с использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений. Корреляции между различными параметрами оценивали при помощи критерия Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p = 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

По уровню ТТГ обследуемые больные с гипотиреозом ( $n = 33$ ) были разделены на две группы — компенсированную ( $n = 15$ , ТТГ  $2,20 \pm 0,06$  мМЕ/л) и декомпенсированную ( $n = 18$ , ТТГ  $27,26 \pm 4,20$  мМЕ/л). Так как интенсивность СРО зависит напрямую от прооксидантного статуса крови, от со-

стояния системы антиоксидантной защиты и определяется прежде всего уровнем ПОЛ, у обследуемых на основании лабораторных данных был проанализирован липидный состав плазмы (содержание холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов). Проведенные сравнительные исследования показали, что изучаемые параметры у пациентов повышены по сравнению с таковыми показателями в группе условно здоровых доноров. Изменения липидного спектра оказались более выражены во 2-й группе: уровень холестерина (ХС) был повышен на 65,7% ( $p < 0,05$ ), триглицеридов (ТрГ) — на 98,2% ( $p < 0,05$ ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — на 27,4% ( $p > 0,05$ ); снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) было незначительное (статистически незначимое). Показатели БВХЛ у больных гипотиреозом были значительно выше таковых в контрольной группе и также имели более высокие значения у больных 2-й группы. Так, если БВХЛ была повышена в 1-й группе только в 1,8 раза, то у больных 2-й группы она была выше в 4,1 раза (табл. 2).

При анализе полученных результатов отмечена корреляционная связь между липидными фракциями плазмы и ее показателем БВХЛ в каждой катего-

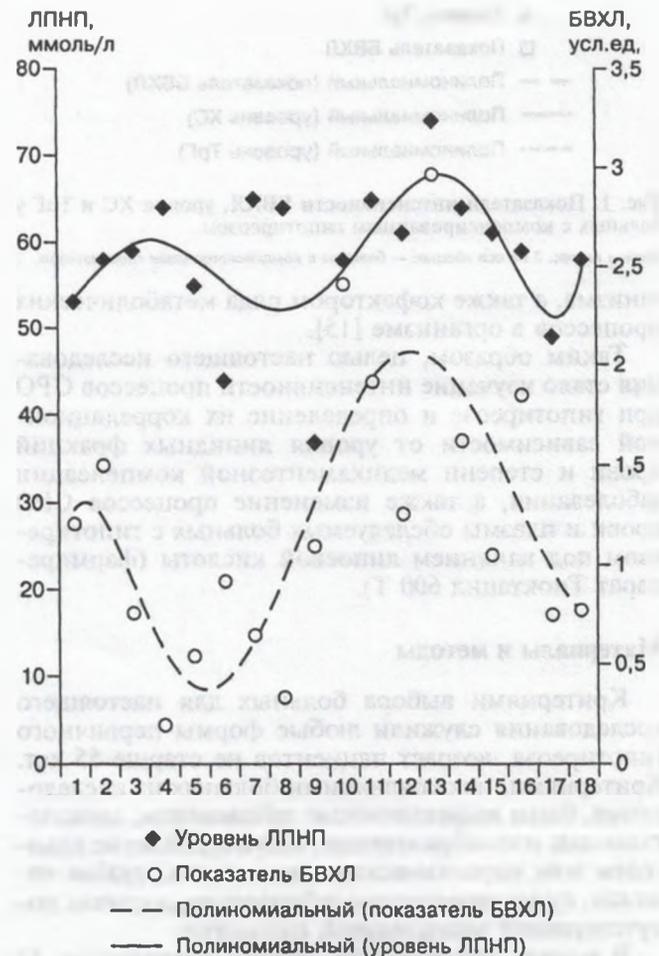


Рис. 4. Показатели интенсивности БВХЛ и уровня ЛПНП у больных с декомпенсированным гипотиреозом.

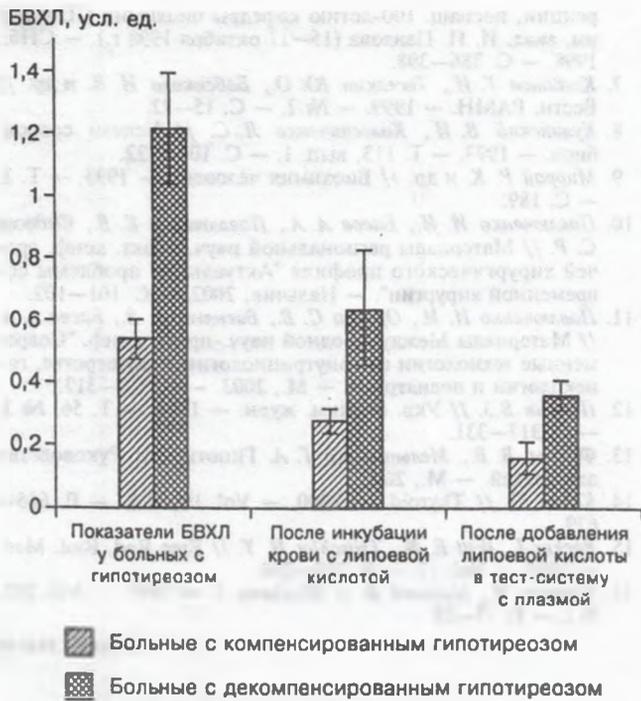


Рис. 5. Показатели БВХЛ у больных с гипотиреозом до и после использования препаратов липоевой кислоты в тест-системе *in vitro* и *ex vivo*.

рии больных: у декомпенсированных больных — прямая умеренная корреляционная связь между уровнем ХС и показателем БВХЛ ( $r_{\text{ХС/БВХЛ}} = +0,41$ ;  $p < 0,10$ ), слабая положительная корреляционная связь между уровнем ТрГ ( $r_{\text{ТрГ/БВХЛ}} = +0,32$ ;  $p = 0,20$ ), уровнем ЛПНП ( $r_{\text{ЛПНП/БВХЛ}} = +0,31$ ;  $p > 0,2$ ) и показателем БВХЛ; у компенсированных больных — слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем ХС и показателем БВХЛ ( $r_{\text{ХС/БВХЛ}} = -0,33$ ;  $p > 0,2$ ), а между уровнями ТрГ ( $r_{\text{ТрГ/БВХЛ}} = +0,82$ ;  $p < 0,001$ ), ЛПНП ( $r_{\text{ЛПНП/БВХЛ}} = +0,69$ ;  $p < 0,05$ ) и показателем БВХЛ сильные положительные корреляционные связи (рис. 1–4).

Необходимо отметить выраженную положительную корреляцию между БВХЛ и показателями отдельных липидных фракций (уровнем ТрГ и ЛПНП) у больных с компенсированным гипотиреозом и отсутствие подобных зависимостей у больных с декомпенсированным гипотиреозом. Это может указывать на утрату у последних в условиях серьезного дисбаланса про- и антиоксидантных систем специфичности атакуемых АФК субстратов (полиненасыщенных компонентов липидов) и лавинообразное вовлечение в реакции перекисного окисления не только липидов, но и других биополимеров: белков, нуклеиновых кислот, углеводов, оказавшихся в зоне неконтролируемых реакций окислительного стресса. Повышение в плазме у больных с декомпенсированным гипотиреозом уровня ЛПНП, содержащих в значительном количестве этерифицированный ХС, также может приводить к интенсификации у них процессов СРО, а следовательно, и к увеличению показателя БВХЛ. Эфиры ХС содержат в своем составе непредельные жирные кислоты, наиболее доступные субстраты

ПОЛ, в результате которого образуется большое количество конечных и промежуточных продуктов окислительной модификации, обуславливающих интенсификацию процессов СРО, о чем свидетельствует увеличение БВХЛ у декомпенсированных больных и появление положительной корреляции между БВХЛ и уровнем общего ХС.

Проводимая заместительная терапия L-тироксином у больных во 2-й группе выявила обратную корреляционную связь между БВХЛ и суточной дозой тироксина ( $r = -0,49$ ;  $p > 0,10$ ), что может быть обусловлено улучшением метаболизма под влиянием гормона и его непосредственными антиоксидантными свойствами [5]. Однако проводимое лечение не дает нормализующего эффекта в отношении измененного антиоксидантного статуса.

Исследования *in vitro* антиоксидантных свойств фармакологического препарата липоевой кислоты Тиоктацид 600 Т, произведенного компанией "AWD pharma" (Германия) показали его существенную антирадикальную активность при добавлении в свеженабранную цельную кровь и плазму больных как с компенсированным, так и с декомпенсированным гипотиреозом. Так, при непосредственном добавлении в реакционную систему с плазмой Тиоктацида 600 ХЛ снижалась на 70,5%, после предварительной инкубации препарата с кровью в течение 30 мин и последующем отборе ее плазмы с внесением в аналогичную реакционную систему ХЛ снижалась на 48,6% (рис. 5). Необходимо отметить, что аналогичные данные по ингибированию БВХЛ с помощью препаратов липоевой кислоты были получены при исследовании крови у больных с другой эндокринной патологией — сахарным диабетом, хотя уровень СРО, определяемый на основании интенсивности БВХЛ, в данной группе был существенно выше по сравнению с контрольной группой более чем в 6 раз [10, 11].

## Выводы

1. У больных с гипотиреозом выявлены значительные изменения в прооксидантно-антиоксидантном балансе со значительным превалированием первого звена, что проявляется интенсификацией процессов СРО и снижением антиоксидантных резервов организма.

2. Наблюдается отчетливая положительная корреляция между интенсивностью реакций СРО и степенью декомпенсации гипотиреоза: показатели БВХЛ, отражающие выраженность реакций СРО, гораздо выше при декомпенсированном гипотиреозе по сравнению с аналогичными показателями при компенсированном ( $p < 0,05$ ).

3. Выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями БВХЛ и уровнем некоторых фракций липопротеинов плазмы: прямая корреляция наблюдалась между БВХЛ и содержанием ТрГ и ЛПНП у больных с компенсированным гипотиреозом, положительная корреляция между БВХЛ и содержанием ХС у больных с декомпенсированным гипотиреозом.

4. В ходе исследования *in vitro* и *ex vivo* были подтверждены антиоксидантные свойства препарата липоевой кислоты — Тиоктацида 600 Т, обла-

дающего значительным антирадикальным эффектом, который проявлялся примерно в одинаковой степени у разных категорий больных независимо от базального уровня реакций СРО и носил универсальный характер. Поэтому представляется целесообразным дальнейшее исследование применения Тиоктацида 600 Т у больных с гипотиреозом с целью коррекции метаболических нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко Е. Н., Антипенко А. Е., Кавешникова Е. В. и др. // Успехи соврем. биол. — 1994. — Т. 114, вып. 5. — С. 558—572.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 29—34.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М., 2002.
4. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. — М., 1972.
5. Галкина О. В., Прокопенко В. М., Путилина Ф. Е. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 32—34.
6. Дубинина Е. Е. // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии. Т. 2: Труды научной конфе-

- ренции, посвящ. 100-летию кафедры биохимии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова (15—17 октября 1998 г.). — СПб., 1998. — С. 386—398.
7. Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В. и др. // Вестн. РАМН. — 1999. — № 2. — С. 15—22.
8. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. // Успехи соврем. биол. — 1993. — Т. 113, вып. 1. — С. 107—122.
9. Миррай Р. К. и др. // Биохимия человека. — 1993. — Т. 2. — С. 189.
10. Павлюченко И. И., Басов А. А., Павлюченко Е. В., Федосов С. Р. // Материалы региональной науч.-практ. конф. врачей хирургического профиля "Актуальные проблемы современной хирургии". — Нальчик, 2002. — С. 101—102.
11. Павлюченко И. И., Орлова С. В., Васильев А. В., Басов А. А. // Материалы Международной науч.-практ. конф. "Современные технологии фитонутрициологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии". — М., 2003. — С. 310—317.
12. Панкин В. З. // Укр. биохим. журн. — 1984. — Т. 56, № 3. — С. 317—331.
13. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
14. Kahali G. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 8. — P. 665—679.
15. Packer L., Witt E. N., Tritschler H. Y. // Free Rad. Biol. Med. — 1995. — Vol. 19. — P. 227—250.
16. Wseman H., Halliwell B. // Biochem. J. — 1996. — Vol. 313, N 1. — P. 17—29.

Поступила 24.05.06

## ДВА КАТАЛОГА — ДВА ВАРИАНТА ПОДПИСКИ

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

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

### ВНИМАНИЕ!

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

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

## НОВЫЕ ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ"

Разработка редакцией журнала "Проблемы эндокринологии" новых требований к оформлению рукописей обусловлена стремлением следовать общемировым тенденциям развития доказательной медицины. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

В журнале "Проблемы эндокринологии" публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, этиология, патогенез, профилактика, лечение, эпидемиология эндокринных заболеваний, гормонотерапия, первичная патология эндокринной системы).

Редакция не рассматривает работы, результаты которых уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие издания, как отечественные, так и зарубежные.

При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть напечатана через двойной интервал на бумаге формата А4 (210 × 297 мм). Размеры полей: верхнее — 25 мм, нижнее — 25 мм, левое — 35 мм, правое — 25 мм. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman Сур размером 14 пунктов, черного цвета, выравнивание по ширине. Первая строка абзаца — отступ на 15 мм.

2. На 1-й странице указываются инициалы, фамилия автора, название статьи, полное название учреждения, из которого выходит статья. В том случае, если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией.

3. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи в обязательном порядке подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего) или адреса электронной почты.

4. Объем оригинальной работы не должен превышать 9 с. машинописного текста, заметок из практики — 3 с., лекций — 8—10 с., обзора литературы — 18—20 с., рецензий, хроники — 3 с. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

5. Объем графического материала минимальный. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения "верх" и "низ". Если рисунки ранее уже публиковались, укажите оригинальный источник и представьте письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

Требования к рисункам, представленным на магнитных носителях

Черно-белые штриховые рисунки. Формат файла — TIFF (\*.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.); режим — бит-мар (битовая карта); разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм); серые заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку или на черную заливку; рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от "пыли" и "царапин"; ширина рисунка не более 180 мм, желательно не использовать ширину от 87 до 150 мм; высота рисунка не более 200 мм (с учетом запаса на подрисовочную подпись); размер шрифта подписей на рисунке не менее 7 pt (7 пунктов); возможно использование сжатия LZW или другого; носители — floppy 3,5" (1,44 MB), Zip 100 MB, DD-ROM, CD-R, CD-RW. Программы Word и Excel просьба не использовать.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами. Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение \*.tif); программа, в которой выполнена публикация — PageMaker 6.5; CorelDRAW7 или 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пиксели на 1 см; рисунок должен быть связан с публикацией; возможно использование сжатия LZW; не использовать цвета PANTONE; носители — Zip 100 MB; компакт диск CD-ROM.

6. На отдельном листе прилагаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок и расшифровку всех сокращений. В подписях к фотографиям следует указать степень увеличения, метод окраски (или импрегнации) препарата.

План построения статей следующий: "Введение", "Материалы и методы", "Результаты", "Обсуждение" (допускается объединение двух последних разделов в один — "Результаты и их обсуждение"), "Выводы" по пунктам, список литературы, резюме.

7. В разделе "Материалы и методы" должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн). В частности, указывается вариант исследования: одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование случай—контроль). Должны быть описаны критерии включения в исследование и исключения из него (а не простое указание диагноза). Обязательно упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскирования ("слепления") при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях. В этом разделе необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики и производителем, а также названия коммерческих наборов для гормонального и биохимического исследования с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования на них необходимо привести соответствующие литературные ссылки.

Необходимо указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета, несущего ответственность за эту сторону работы, или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г. В экспериментальных работах необходимо указать вид и количество использованных животных, а также применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных строго в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденными приказом Минздрава СССР.

8. Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела "Материалы и методы". Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости "*p*" (например, "критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05"). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости "*p*" для используемого статистического критерия (а не просто "*p* < 0,05" или "*p* > 0,05"). Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий  $\chi^2 = 12,3$  (число степеней свободы  $df = 2$ ,  $p = 0,0001$ )).

Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, *M* — выборочное среднее, *m* (*SEM*) — ошибка среднего, *STD* — выборочное стандартное отклонение, *p* — достигнутый уровень значимости. При использовании выражений типа  $M \pm m$  необходимо указать значение каждого из символов, а также объема выборки (*n*).

Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего — еще на один знак точнее.

Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

9. Резюме объемом не более 150 слов должно обеспечить понимание главных положений статьи и того нового, что в ней содержится. Текст представляется на двух языках: русском и английском. В резюме должны быть изложены цель исследования, основные процедуры (отбор объектов исследования или экспериментальных животных; метод формирования групп), основные результаты и выводы. Под резюме после обозначения "ключевые слова" помещают от 3 до 10 ключевых слов.

10. Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответ-

ствовать цифрам в тексте. Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций. Каждая таблица набирается на отдельной странице и печатается через 1,5 интервала.

11. Цитаты, приводимые в статье, выверяются и на полях заверяются автором. В сновке указывается источник (название, издание, год, том, выпуск, страница).

12. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

13. Автор должен разметить в статье все формулы и отдельные символы.

14. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи, выводах и резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Названия ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают его структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращения.

15. При составлении списка литературы необходимо руководствоваться следующими требованиями. Библиографические

ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7—8 лет и только в отдельных случаях — более ранние публикации. В лекциях библиографические ссылки не приводятся. К таким статьям прилагается литература, рекомендуемая по данному вопросу, расположенная в алфавитном порядке без номеров.

16. В списке цитируемой литературы указываются: а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, страницы "от" и "до"; б) для журнальных статей — фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, страницы "от" и "до"; в) для диссертаций — фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

17. При публикации переработанных статей указывается дата поступления переработанного экземпляра в редакцию.

18. Редакция оставляет за собой право редактирования статей, а также изменения стиля оформления, не оказывающего влияния на содержание. Кроме того, редакция может потребовать от автора предоставления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты.

Статьи следует направлять по адресу: 119435, Москва, Б. Пироговская ул., 2, строение 5. Тел. (495) 248-72-46, факс 248-70-86 (указать редакцию журнала).

*Редакция журнала "Проблемы эндокринологии"*

### **Вниманию читателей!**

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

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

Тел. для справок 248-72-04.

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