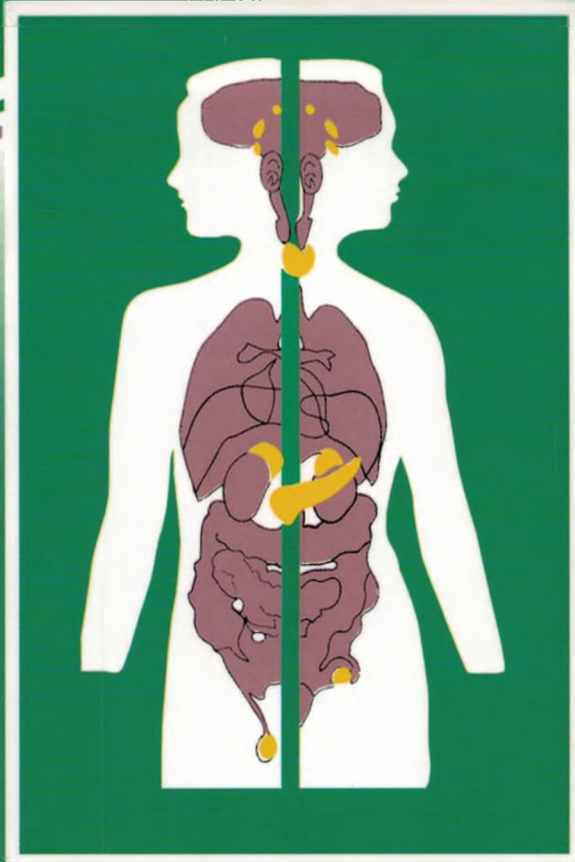




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3.2007

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

факс 248-70-86

E-mail: meditsina@mtu-net.ru

WWW страница: www.medlit.ru

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

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. 8-499-766-05-60

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

Редактор О. Н. Красникова
Переводчик Т. А. Четчина
Художественный редактор М. Б. Белякова
Корректор А. В. Малахова

Сдано в набор 13.02.2007.
Подписано в печать 26.03.2007.
Формат 60 × 88¹/₄
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35
Усл. кр.-отт. 10,78.
Уч.-изд. л. 9,08.
Заказ 607.

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. № 3. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2007

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 53

май—июнь

3 • 2007

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Догадин С. А., Бесхмельницина Н. В., Лазаренко В. И., Шнайдер Н. А. Нарушения функций проводящих путей зрительного анализатора у больных сахарным диабетом 1-го типа 3
- Сидоров П. И., Соловьев А. Г., Мулькова Н. Н., Новикова И. А. Качество управления сахарным диабетом 1-го типа и внутренняя картина болезни 7
- Потемкин В. В., Кубатиев А. А., Абрамова Е. А., Томилова Е. Н., Гудукина Г. Н. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа 10
- Ооржак У. С., Таранушенко Т. Е., Ильенкова Н. А., Хоменко Е. М., Панфилова В. Н., Киселева Н. Г., Зуева Г. Ф. Особенности компонентного состава тела у детей при прогрессировании ожирения 13
- Джатдыева Ф. А. Уровень информированности населения России, Беларуси и Туркменистана о профилактике йоддефицитных заболеваний 16
- Марова Е. И., Юшков П. В., Молитвословова Н. Н., Люльева Е. Г. Послеоперационный прогноз при акромегалии: роль иммуногистохимических маркеров 21
- Орлова Е. Г., Ширшев С. В. Регуляция лептином окислительной и фагоцитарной активности моноцитов у женщин в разные фазы менструального цикла 26
- Гончаров Н. П., Качия Г. В., Добрачева А. Д., Нижник А. Н., Колесникова Г. С., Хербст В., Вестерманн Ю. Диагностическая значимость определения общего тестостерона в слюворотке и свободного биологически активного тестостерона в слюне у мужчин 30

В помощь практическому врачу

- Шестакова М. В., Чугунова Л. А., Шамхалова М. Ш. Апидра — новый аналог инсулина для лечения сосудистых осложнений при сахарном диабете 35

Заметки из практики

- Стронгин Л. Г., Корнева К. Г., Петров А. В., Некрасова Е. А., Подуеико Н. З., Саранцев Б. В., Орлинская Н. Ю., Тарасова Н. И., Солдатова Ю. В. Развитие диффузного токсического зоба на фоне предшествующего гипотиреоза 38
- Воробьева Т. В., Торганова И. Г. Беременность и роды при синдроме Шерешевского—Тернера 41
- Никитина И. Л. Катамнез сестер — однояйцевых близнецов, больных аутоиммунным полигланулярным синдромом 1-го типа 42

Экспериментальная эндокринология

- Горбунова О. Л., Ширшев С. В., Бахметьев Б. А. Регуляция фагоцитарной активности лейкоцитов хорионическим гонадотропином в период формирования первичного гуморального иммунного ответа 44

Обзоры

- Рожинская Л. Я. Клинико-экономическое обоснование применения бивалоса (стронция ранелата) у женщин с остеопорозом в постменопаузе 48
- Страхова Г. Ю., Токмакова А. Ю., Галстян Г. Р. Особенности консервативного лечения больных с диабетической нефропатией и нефропатической формой синдрома диабетической стопы 52

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Dogadin S. A., Beskhmel'nitsina N. V., Lazarenko V. I., Shnaider N. A. Impaired visual pathway functions in patients with type 1 diabetes 3
- Sidorov P. I., Solovyev A. G., Mulkova N. N., Novikova I. A. The quality of type 1 diabetes management and the internal picture of the disease 7
- Potemkin V. V., Kubatiyev A. A., Abramova Ye. A., Tomilova Ye. N., Gudukina G. N. Role of homocysteine in the pathogenesis of vascular complications of type 2 diabetes 10
- Oorzhak U. S., Taranushenko T. Ye., Ilyenkova N. A., Khomenko Ye. M., Panfilova V. N., Kiseleva N. G., Zuyeva G. F. The component composition of the body in children with progressive obesity 13
- Dzhatdoyeva F. A. The awareness of the prevention of iodine deficiencies in Russia, Byelorussia, and Turkmenistan 16
- Marova Ye. I., Yushkov P. V., Molitvoslovova N. N., Lyulyeva Ye. G. Postoperative prognosis in acromegaly: a role of immunohistochemical markers 21
- Orlova Ye. G., Shirshov S. V. Leptin regulation of monocytic oxidative and phagocytic activities in women in different phases of a menstrual cycle 26
- Goncharov N. P., Katsia G. V., Dobracheva A. D., Nizhnik A. N., Kolesnikova G. S., Herbst V., Westermann U. Diagnostic value of the determination of total testosterone in the serum and free biologically active testosterone in the saliva in men 30

Guidelines for the Practitioner

- Shetakova M. V., Chugunova L. A., Shamkhalova M. Sh. Apidra is a new insulin analogue for the treatment of vascular complications in diabetes 35

Clinical Notes

- Strongin L. G., Korneva K. G., Petrov A. V., Nekrasova Ye. A., Podupeiko N. Z., Sarantsev B. V., Orlinskaya N. Yu., Tarasova N. I., Soldatova Yu. V. Development of diffuse toxic goiter in the presence of prior hypothyroidism 38
- Vorobyeva T. V., Torganova I. G. Pregnancy and labor in Turner's syndrome 41
- Nikitina I. L. Follow-up of sisters, the enzygotic twins, with type 1 autoimmune polyglandular syndrome 42

Experimental Endocrinology

- Gorbunova O. L., Shirshov S. V., Bakhmetyev B. A. Chorionic gonadotropin regulation of leukocytic phagocytic activity in the formation of a primary humoral immune response 44

Reviews

- Rozhinskaya L. Ya. Clinical and economic rationale for the use of bivalos (strontium ranelate) in women with postmenopausal osteoporosis 48
- Strakhova G. Yu., Tokmakova A. Yu., Galstyan G. R. Medical treatment for diabetic nephropathy and the nephropathic form of the diabetic foot 52

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 617.751-02:616.379-008.64]-07

С. А. Додагин^{1, 2}, Н. В. Бесхмельница¹, В. И. Лазаренко², Н. А. Шнайдер²**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**¹Красноярский краевой эндокринологический центр при КГУЗ, Краевая клиническая больница;²ГОУ ВПО Красноярская государственная медицинская академия Росздрава

Цель — изучить функциональное состояние проводящего отдела зрительного анализатора с использованием психо- и электрофизиологических методов у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Обследовано 63 пациента в возрасте $25 \pm 2,3$ года с СД 1-го типа средней степени тяжести в состоянии субкомпенсации (HbA_{1c} $7,4 \pm 0,2\%$), в том числе 32 больных без диабетической ретинопатии (ДР) и 31 больной с неproлиферативной ДР. Контрольная группа — 30 здоровых лиц. Комплекс диагностики включал определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), порога электрической чувствительности (ПЭЧ) сетчатки, лабильности зрительного нерва (ЗН), электроретинографию (ЭРГ), визоконтрастнометрию (ВКМ), исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП).

При комплексном обследовании установлены нарушения функции проводящих путей зрительного анализатора, которые не выявляются при обычном офтальмологическом исследовании. Наиболее значимыми для диагностики диабетических нарушений зрительного анализатора являются: снижение амплитуды а-волны при ЭРГ, увеличение латентности и снижение амплитуды пика P_{100} ЗВП, снижение пространственной контрастной чувствительности в области низких частот. Поражения проводящих путей зрительного анализатора выявлены у больных СД 1-го типа без ДР, при ДР они более выражены.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, проводящие пути зрительного анализатора, электроретинография, зрительные вызванные потенциалы, пространственная контрастная чувствительность, диабетическая ретинопатия.

The study was undertaken to examine visual pathway function by psycho- and electrophysiological studies in patients with type 1 diabetes. Sixty-three patients (age 25 ± 2.3 years) with moderate type 1 diabetes in a subcompensated state (mean HbA_{1c} $7.4 \pm 0.2\%$), including 32 patients without diabetic retinopathy (DR) and 31 patients with nonproliferative diabetic retinopathy were examined. A control group consisted of 30 healthy individuals. The complex of diagnosis included critical flicker frequency test, retinal light and contrast sensitivity threshold tests, electroretinography (ERG), and studies of optic nerve lability and visual evoked potentials (VEP). A comprehensive study established functional visual pathway abnormalities that were undetectable on routine ophthalmological examination. Lower ERG "a" wave amplitudes, higher latency, and reductions in the amplitude of VEP P100 peak and in spatial contrast sensitivity for low frequencies were of the greatest value in the diagnosis of diabetic abnormalities of the visual pathway. Visual pathway lesions are detectable in patients with type 1 diabetes without DR. In the latter, these lesions are more pronounced.

Key words: type 1 diabetes, visual pathway, electroretinography, visual evoked potentials, spatial contrast sensitivity, diabetic retinopathy.

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных заболеваний в мире [14]. Наиболее тяжелой формой диабета является СД 1-го типа. Несмотря на то что доля заболевших им составляет не более 10—15% от общего числа больных СД, именно СД 1-го типа относят к важнейшим медико-социальным проблемам здравоохранения, так как он нередко возникает в детском и юношеском возрасте, характеризуется тяжестью течения, ранней инвалидизацией и смертностью [2]. Одной из основных причин высокой инвалидизации являются диабетические поражения глаз [2, 11]. СД занимает одно из первых мест как причина слепоты и слеповидения в возрастной группе 20—70 лет. Риск развития слепоты у больных СД в 25 раз выше, чем у людей без СД [8, 11].

В связи с этим изучение состояния зрительного анализатора при СД 1-го типа особенно актуально [3]. К настоящему времени доказано, что при СД поражаются все структуры зрительного анализатора [5, 10]. Однако принято считать, что у больных СД развитие оптической диабетической нейропатии не вызывает существенных нарушений со стороны зрительных функций [10]. Поэтому основное

внимание специалистов уделено диабетическим поражениям сосудов сетчатки: разработана классификация диабетической ретинопатии (ДР), унифицированы методы офтальмологического исследования, предложены методы профилактики и лечения ДР [3, 4, 9].

Данные литературы о состоянии других отделов зрительного анализатора, в частности проводящих путей — зрительного нерва (ЗН), центральных отделов зрительной системы, у больных СД немногочисленны и не дают целостной картины диабетического поражения всего оптического пути.

В последние десятилетия появились новые методики проведения нейрофизиологических тестов, новые электрофизиологические методы исследования активности нейронов зрительного пути, такие как электроретинография (ЭРГ) и исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Их использование для оценки состояния проводящих путей зрительного анализатора при СД весьма перспективно [1, 12, 13]. В частности, представляет интерес комплекс электрофизиологических методов исследования для сравнительной оценки функционального состояния зрительного пути у боль-

ных СД 1-го типа без поражения сосудов сетчатки и с ДР. Это позволило бы глубже раскрыть проблему диабетической оптической нейропатии.

Целью нашей работы стало изучение функционального состояния проводящего отдела зрительного анализатора с использованием нейрофизиологических и электрофизиологических методов у больных СД 1-го типа.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование было включено 63 пациента с СД 1-го типа средней степени тяжести в состоянии субкомпенсации (средний уровень HbA_{1c} $7,4 \pm 0,2\%$), в том числе 35 мужчин и 28 женщин. Средний возраст $25 \pm 2,3$ года. Офтальмологическими критериями исключения являлись анизометропия, миопия выше 1,0 дптр, астигматизм, амблиопия, эзофория, цветоаномалии, травма глаза, фотолазерокоагуляция в анамнезе.

Выделены две группы: пациенты без ДР — 32 и с непролиферативной ДР — ДР1 — 31. Средняя длительность СД у больных в группе без ДР составила $6,7 \pm 2,3$ года, в группе с ДР1 — $9,9 \pm 2,8$ года. Средний возраст манифестации диабета в группе больных без ДР — $17,3 \pm 1,9$ года, в группе пациентов с ДР1 — $15,8 \pm 2,1$ года. Инсулинотерапию проводили генно-инженерными человеческими инсулинами в базис-болюсном режиме. Средняя суточная доза инсулина составляла $0,6—0,8$ ЕД/кг в группе без ДР и $0,7—1,0$ ЕД/кг в группе с ДР1. Диагностику ДР осуществляли по классификации Е. М. Kohner, М. Porta [9]. Для оценки тяжести и степени компенсации СД использовали рекомендации [4].

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей (16 мужчин и 14 женщин) с нормальной толерантностью к глюкозе и без отягощенного семейного анамнеза по СД, с нормальным цветоощущением, остротой зрения не ниже 1,0, не имеющих глазных и соматических заболеваний. Средний возраст в этой группе $24 \pm 2,4$ года.

Офтальмологические методы. Проверку остроты зрения проводили с помощью стандартных таблиц Сивцева—Головина с коррекцией очковыми линзами из стандартных наборов по общепринятой методике. Периферическое поле зрения исследовали сферопериметром фирмы "Carl Zeiss Jena" (Германия), освещенность 4, диаметр пятна 4. Тонometriю осуществляли бесконтактным тонометром "Pulsair 2000" фирмы "Keeler", при необходимости — с использованием тонометра Маклакова. Для оценки состояния переднего отрезка глаз проводили биомикроскопию с помощью щелевой лампы

фирмы "Carl Zeiss Jena" (Германия). Глазное дно исследовали методом прямой офтальмоскопии электроофтальмоскопом ОР-2М (Россия) на фоне медикаментозного мидриаза.

Для оценки светочувствительности определяли критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ), порог электрической чувствительности сетчатки (ПЭЧ), лабильность ЗН с помощью электростимулятора "Фосфен" (Россия).

Пространственную контрастную чувствительность глаза (визоконтрастметрию — ВКМ) измеряли при помощи программного обеспечения "Зебра", версия 2.1 (Россия). Для выявления патологических изменений в ЗН проводили компьютерную кампиметрию с помощью программы "Окуляр" по методике, предложенной Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца [6]. Тестирование осуществляли зеленым стимулом величиной 1 мм на черном фоне, предъявляемым по всем меридианам поля зрения до 21° от точки фиксации.

Биоэлектрическую активность сетчатки оценивали с помощью общей ЭРГ с применением электроэнцефалографа EEG 8S и фотостимулятора FTS 21 "Medikor" (Венгрия).

Для исследования биоэлектрической активности проводящих оптических путей использовали зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) головного мозга на вспышку с временным, амплитудным и топографическим картированием на компьютерном электроэнцефалографе "Medelec DG-3P-Examiner" производства "Viskers Medical" (Англия) и компьютерном комплексе "Нейромиан" (Таганрог, Россия). Проведение методики и интерпретацию полученных результатов осуществляли по рекомендациям [1, 7].

Статистические методы. Анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 ("Stat-Soft", 2001). Использовали следующие методы статистического анализа: проверку нормального распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро—Уилка; ранговый корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R); ранговый дисперсионный анализ Краскала—Уоллиса (с расчетом критерия H); анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 Пирсона; многофакторный дискриминантный анализ с расчетом канонических величин пошаговым алгоритмом. Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна—Уитни (показатель U). Для проведения многофакторного анализа показатели были преобразованы в $\log$. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде $M \pm SD$ (M — средняя арифметическая, SD — среднеквадратиче-

Таблица 1

Результаты офтальмологического обследования пациентов, Ме[25; 75]

Группа	Острота зрения	КЧСМ, Гц	ПЭЧ, мкА	Лабильность ЗН, Гц
Контрольная	1,0	40 [38; 42]	180 [170; 190]	40 [38; 42]
Больные СД 1-го типа без ДР	0,9 [0,8; 1,0]	40 [36; 42]	180 [160; 200]	40 [36; 40]
Больные СД 1-го типа с ДР1	0,8 [0,7; 1,0]	38 [34; 40]	200 [160; 220]	36 [32; 40]

Примечание. Различия показателей в группах статистически незначимы.

Таблица 2

Показатели амплитуды волн ЭРГ в исследуемых группах, Ме [25; 75]

Группа	Амплитуда, мкВ	
	а-волна	б-волна
Контрольная (1)	125 [120; 130]	225 [220; 230]
Больные СД 1-го типа без ДР (2)	101 [75; 125]	226 [225; 250]
Больные СД 1-го типа с ДР1 (3)	103,5 [75; 125]	233,3 [200; 300]
Достоверность различий между группами [U (p)]:		
1—2	149 (0,005)	105 (0,57)
1—3	91 (0,03)	109 (0,04)
2—3	172 (0,86)	154 (0,48)

ское отклонение) или Ме [25, 75] (Ме — медиана; 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного общепринятого офтальмологического обследования здоровых лиц и больных СД 1-го типа представлены в табл. 1. При оценке остроты зрения каждого глаза статистически достоверного различия в контрольной и исследуемых группах не выявлено. Поскольку у всех обследованных не было обнаружено межокулярной асимметрии между правым и левым глазом, дальнейшие исследования проводили на правом глазу.

Показатели КЧСМ, ПЭЧ и лабильности ЗН в группах больных СД 1-го типа без ДР и с ДР1 отличались от показателей контрольной группы. Суммарное поле зрения по 8 меридианам в изучаемых группах также не имело достоверных различий с контрольной группой ($N = 136$, $p = 0,28$). Таким

образом, результаты использования рутинных методов не обнаружили функциональных нарушений зрительного анализатора у больных СД 1-го типа на ранних стадиях патологического процесса.

В то же время исследования биоэлектрической активности сетчатки (табл. 2) выявили различия. У всех больных СД 1-го типа независимо от ДР определялось снижение амплитуды а-волны ЭРГ. Однако снижение амплитуды б-волны ЭРГ обнаружено только у больных с ДР.

Различия выявлены и при анализе результатов ВКМ (табл. 3). У больных СД 1-го типа отмечено понижение показателей пространственной контрастной чувствительности в сравнении со здоровыми людьми. Примечательно, что у пациентов без ДР эти различия определялись только в диапазоне высоких и низких контрастных частот (пространственные частоты 0,5, 9,0 и 16 цикл/град.), а с появлением изменений на сетчатке имели место во всем пространственно-частотном диапазоне.

Проводимость нервного импульса по афферентным зрительным волокнам у больных СД 1-го типа исследовали с помощью метода ЗВП головного мозга на вспышку. В табл. 4 показаны результаты исследования абсолютной латентности (время проведения нервного импульса) основных пиков ЗВП головного мозга на вспышку света в исследуемых группах.

У больных СД 1-го типа определялось удлинение латентного периода пиков N_{75} и P_{100} по сравнению с контрольной группой. При этом у 16 (50%) больных СД 1-го типа без ДР при сравнительном анализе выявлено увеличение латентного периода более чем на 10 мс пика P_{100} . У больных СД 1-го типа с ДР удлинение латентного периода было характерно для всех пиков. В этой группе увеличение латентного времени пиков N_{75} и P_{100} выявлено у 26

Таблица 3

Характеристика контрастной чувствительности у пациентов в исследуемых группах на разных пространственных частотах, Ме [25; 75]

Пространственная частота, цикл/град.	Контрастная чувствительность, усл. ед.			Достоверность различий между группами [U (p)]
	контрольная группа (1)	больные СД 1-го типа без ДР (2)	больные СД 1-го типа с ДР1 (3)	
0,5	30,6 [28; 32]	28,5 [28; 30]	22,3 [18; 26]	1—2: 70 (0,04) 1—3: 52 (0,00018) 2—3: 69 (0,06)
0,9	37,7 [36; 38]	36,2 [36; 38]	29,7 [24; 36]	1—2: 100,5 (0,63) 1—3: 60 (0,0002) 2—3: 70 (0,05)
1,6	42,6 [42; 44]	40,5 [40; 42]	33,6 [26; 40]	1—2: 79 (0,17) 1—3: 66 (0,003) 2—3: 72 (0,07)
2,8	46,7 [46; 48]	44,4 [44; 48]	34,8 [26; 42]	1—2: 88,5 (0,32) 1—3: 49,5 (0,0001) 2—3: 68 (0,06)
5,0	47 [46; 48]	44,8 [46; 48]	35 [26; 44]	1—2: 89 (0,33) 1—3: 55 (0,0002) 2—3: 73 (0,07)
9,0	44,8 [44; 46]	41,9 [42; 44]	31,7 [20; 42]	1—2: 46,5 (0,006) 1—3: 44 (0,0005) 2—3: 61 (0,04)
16	36,7 [34; 40]	32,1 [30; 36]	23,2 [18; 30]	1—2: 58,5 (0,02) 1—3: 58 (0,001) 2—3: 60 (0,03)

Таблица 4

Характеристика латентного периода пиков N_{75} и P_{100} ЗВП (Ме [25; 75] мс) в исследуемых группах

Группа	N_{75}	P_{100}
Контрольная (1)	74,4 [73; 75]	101,2 [100; 103]
Больные СД 1-го типа без ДР (2)	75,1 [70; 80]	105,2 [103; 107]
Больные СД 1-го типа с ДР1 (3)	92,6 [86; 98]	117,7 [112; 120]
Достоверность различий между группами [U (p)]:		
1—2	117,5 (0,95)	30 (0,004)
1—3	27,5 (0,0001)	10 (0,0004)
2—3	180 (0,0006)	187 (0,00001)

(84%) человек. При корреляционном анализе обнаружена прямая связь между длительностью СД и характеристикой латентного периода P_{100} ($R = 0,57$, $p = 0,001$).

При анализе показателей амплитуды пиков ЗВП (табл. 5) также отмечено снижение амплитуды пика P_{100} у больных СД 1-го типа, причем более низкими были показатели в группе с ДР.

Исследуя взаимосвязь между качественными характеристиками биоэлектрической активности сетчатки и латентностью пика P_{100} у больных СД 1-го типа без ДР, выявлены случаи замедления проводимости P_{100} , а также изменения биоэлектрической активности сетчатки при нормальных показателях ЗВП. Поэтому была определена сопряженность этих признаков. Результаты ($\chi^2 = 1,99$, $p = 0,73$) показали, что распределение по одному признаку не влияет на распределение по другому, и между этими показателями нет взаимосвязи ($R = 0,005$, $p = 0,87$). Данные могут свидетельствовать о том, что нейродегенеративные процессы в нейроэпителии сетчатки и в проводящем оптическом пути, возникающие при СД, протекают параллельно и независимо друг от друга.

Полученные данные использованы в многофакторном дискриминантном анализе для определения интегрального показателя (канонической величины), позволяющего выявить нарушения зрительного анализатора у больных СД 1-го типа. Все обследованные были разделены на две группы в зависимости от величины латентности (норма, отклонение), поскольку были определены достоверные различия этого показателя в группе здоровых лиц и больных СД 1-го типа. Нормативные показатели латентности P_{100} ЗВП в группе здоровых лю-

дей составили 96—106,6 мс. Определяющими переменными оказались следующие показатели: амплитуда а-волны по ЭРГ ($p = 0,027$), латентность пика P_{100} по ЗВП ($p = 0,03$), пространственная частота 0,5 цикл/град. по ВКМ ($p = 0,04$), амплитуда пика P_{100} по ЗВП ($p = 0,0037$). Получено следующее уравнение расчета канонической величины (К):

$K = 1462,4 \cdot \log(\text{амплитуда } P_{100} \text{ ЗВП}) + 90,6 \cdot \log(\text{латентность } P_{100} \text{ ЗВП}) + 99,5 \cdot \log(\text{амплитуда а-волны ЭРГ}) + 80,9 \cdot \log(\text{усл. ед. ВКМ на пространственной частоте 0,5 цикл/град.}) - 3528,2$.

Матрица классификации нормальной и нарушенной функции зрительного анализатора у здоровых людей и больных СД 1-го типа показала, что линейная дискриминационная функция является эффективной статистической моделью. Среднее качество распознавания составило 95%. В группе здоровых людей показатель К составил 3326,0 [3429,8; 3581,9], а в группе больных СД 1-го типа — 3665,4 [3492,9; 3909,5] ($T = 51$, $p = 0,025$).

Таким образом, исследование проводящих путей зрительного анализатора у больных СД 1-го типа с помощью комплекса психо- и электрофизиологических методов выявило нарушения биоэлектрической активности нейроэпителии сетчатки, снижение пространственной контрастной чувствительности, замедление проведения нервного импульса по оптическому пути. Эти нарушения определялись как у больных с начальной стадией ДР, так и у больных без ДР. Полученные нами данные подтверждают актуальность проблемы диабетической оптической нейропатии у больных СД 1-го типа.

Диабетические поражения зрительного анализатора, как свидетельствуют результаты исследования, могут появляться до развития ДР и не обнаруживаться при обычном офтальмологическом обследовании. Использование современных методов, как показали мы, позволяет выявлять начальные стадии нарушений зрительной афферентации. Появление микроангиопатии на глазном дне, по всей видимости, усугубляет течение нейродегенеративных процессов в проводящих отделах зрительного анализатора. В то же время нарушения функций проводящих путей зрительного анализатора, сопровождая ДР, могут не только влиять на клиническую картину и исход этого осложнения, но и стать главной причиной снижения зрения и слепоты у больных СД.

Выводы

1. У больных СД 1-го типа при комплексном электрофизиологическом обследовании установлены нарушения функции проводящих путей зрительного анализатора. Эти нарушения могут не выявляться при обычном офтальмологическом исследовании.

2. Наиболее значимыми для диагностики диабетических нарушений зрительного анализатора являются уменьшение амплитуды а-волны при ЭРГ, увеличение латентного периода и снижение амплитуды пика P_{100} ЗВП, снижение пространственной

Таблица 5

Характеристика амплитуды пиков N_{75} и P_{100} ЗВП (Ме [25; 75] мкВ) в исследуемых группах

Группа	N_{75}	P_{100}
Контрольная (1)	1,3 [1,3; 1,4]	7,6 [7,0; 8,0]
Больные СД 1-го типа без ДР	1,4 [1,2; 1,6]	4,9 [4,2; 5,5]
Больные СД 1-го типа с ДР1	1,2 [1,1; 1,3]	3,0 [2,4; 3,8]
Достоверность различий между группами [U (p)]:		
1—2	96,5 (0,37)	18,5 (0,0001)
2—3	91,5 (0,01)	46,5 (0,007)
1—3	98 (0,0028)	10 (0,00001)

контрастной чувствительности в области низких частот.

3. Диабетические поражения проводящих путей зрительного анализатора выявляются и у больных без ДР, но при ДР они более выражены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — М., 2003. — С. 53.
2. Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 7—18.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Миленькая Т. М. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. — М., 2001.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2003. — С. 42—46.
5. Салдан И. Р., Мучник С. Р. Диабет. Заболевание глаз: Метод. рекомендации. — Винница, 1995.

6. Шамшинова А. М., Нестерюк Л. И., Ендриховская С. Н. и др. Цветовая кампиметрия в диагностике заболевания сетчатки и зрительного нерва: Метод. рекомендации. — М., 1994.
7. Celestia G. G., Brigell M. G. // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. — 1999. — Vol. 52. — Suppl. — P. 53—67.
8. Kahn H. A., Hiller R. // Am. J. Ophthalmol. — 1974. — Vol. 78. — P. 58—76.
9. Kohner E. M., Porta M. Screening for Diabetic Retinopathy in Europe: A Field Guide-Book. — London, 1992.
10. Lovasik J. V., Spafford M. M. // Am. J. Optom. Physiol. Opt. — 1988. — Vol. 65. — P. 236—253.
11. Palmberg P. F. // Diabetes. — 1977. — Vol. 26. — P. 703—709.
12. Parisi V., Uccioli L. // Diabet. Metab. Res. Rev. — 2001. — Vol. 17. — P. 12—28.
13. Verrotti A., Lobefalo L., Trotta D. et al. // Dev. Med. Child Neurol. — 2000. — Vol. 42. — P. 240—244.
14. Zimmet P., Shaw J., Alberty K. G. // Diabet. Med. — 2004. — Vol. 20. — P. 639—702.

Поступила 05.04.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-08

П. И. Сидоров, А. Г. Соловьев, Н. Н. Мулькова, И. А. Новикова

КАЧЕСТВО УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ВНУТРЕННЯЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

С целью исследования зависимости качества управления сахарным диабетом 1-го типа (СД 1-го типа) от внутренней картины болезни (ВКБ) было обследовано 90 больных (46 мужчин и 44 женщины). Обследование включало психологическую методику "Тип отношения к болезни" и физиолого-биохимические методы исследования крови.

В ходе работы выявлено, что качество управления СД 1-го типа зависит от ВКБ больных. Гипонозогнозия предрасполагает к лучшей компенсации заболевания. При гипернозогностических вариантах отношения к болезни, ведущих к нарушению социальной адаптации, наблюдались более высокие показатели гликемии и гликозилированного гемоглобина. Показатели метаболического контроля у пациентов, страдающих СД 1-го типа, связаны с особенностями течения заболевания — чем тяжелее осложнения СД 1-го типа, тем сложнее управлять заболеванием.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, внутренняя картина болезни, качество управления диабетом.

Ninety patients (46 males and 44 females) were examined to study the relationship of the quality of type 1 diabetes mellitus (DM1) management to the clinical picture of the disease (CPD). The examination involved the psychological test "Disease attitudes" and physiobiochemical blood studies. The quality of DM1 management was ascertained to depend on CPD. Hyponosognosia predisposes to better disease compensation. There were high levels of glycemia and glycosylated hemoglobin in hypernosognosic attitudes leading to social dysadaptation. The metabolic control in patients with DM1 is associated with the course of the disease: the severer DM1 complications are, the greater difficulties are in managing the disease.

Key words: type 1 diabetes, clinical picture, diabetes management quality.

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1-го типа) — тяжелое соматическое заболевание, лечение которого требует строгого соблюдения диеты, регулярной инсулинотерапии и обязательного врачебного контроля [5, 14, 15]. Доказано, что безучастное отношение пациента к лечению при СД приводит его к депрессии, уходу в болезнь, препятствует ведению полноценного образа жизни, способствуя социальной дезадаптации [2, 9].

Интенсивное лечение значительно снижает смертность от поздних осложнений при СД. Главная проблема для врача и пациента состоит в достижении наилучших параметров метаболического контроля, сохраняя при этом хорошее качество жизни [4, 6, 10, 12]. Существуют многочисленные барьеры, мешающие пациентам достичь хорошего гликемического контроля, включая факторы, связанные с образом жизни, образованием, психологией и окружением каждого больного [11]. Добить-

ся максимального умения управлять лечением СД в активном союзе с врачом, грамотно решать различные жизненные ситуации можно лишь при условии хорошей осведомленности пациента обо всех аспектах собственного заболевания, при формировании активного осознанного восприятия рекомендаций врача, внутреннего согласия с ними [1, 7].

Современная концепция достижения компенсации углеводного обмена включает в себя использование высококачественных препаратов инсулина, обучение больных, реализацию полученных знаний при проведении самоконтроля и коррекции терапии в домашних условиях. Критериями компенсации углеводного обмена при СД 1-го типа, принятыми в настоящее время, являются показатели гликемии натощак 5—6 ммоль/л, постпрандиальной гликемии 7,5—8 ммоль/л, гликемии перед сном 6—7 ммоль/л и показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6—7% [13].

При лечении хронических заболеваний, таких, как СД, очень большое внимание уделяют понятию "комплаенс", которое означает активное, осознанное, положительное восприятие больным медицинских рекомендаций и использование их в повседневной жизни, но не на пассивном, а на качественно более высоком уровне, с анализом реальной ситуации и выработкой самостоятельных адекватных решений на базе полученных знаний. Очень важными в данной ситуации являются изменение локуса контроля, перераспределение ответственности за контроль и лечение заболевания между врачом и пациентом [5, 6].

Целью исследования стало изучение зависимости качества управления СД 1-го типа от внутренней картины болезни (ВКБ).

Материалы и методы

Обследовано 90 больных с СД 1-го типа (46 мужчин и 44 женщины), проходивших лечение в поликлинике МУЗ Городская больница № 2 Северодвинска Архангельской области. Средний возраст больных $32,5 \pm 1,28$ года, стаж заболевания $11,7 \pm 0,91$ года; возраст к началу заболевания $21,1 \pm 1,30$ года.

ВКБ мы исследовали с применением методики "Тип отношения к болезни" — ТОБОЛ — для диагностики сложившегося под влиянием болезни комплекса отношений к заболеванию и лечению, к врачам и медперсоналу, к родным и близким, окружающим, к работе и учебе, к одиночеству, к прошлому и будущему [3].

Содержание холестерина в сыворотке крови определяли унифицированным методом по реакции с уксусным ангидридом (метод Илька, 1962), содержание креатинина в крови — унифицированным методом по цветной реакции Яффе ("Rosh", Австрия), уровень сахара в крови — глюкозооксидазным методом ("Rosh", Австрия). Учитывали данные самоконтроля сахара крови, измеренные на глюкометрах "One-Touch", "Akku-chek", "Satellit", и показания визуальных полосок "Глюкохром Д". На основании полученных результатов определяли средний уровень сахара в крови для пациента за 18 мес.

Содержание HbA_{1c} определяли с помощью "Диабет-теста" [8].

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

Результаты и их обсуждение

Анализ ВКБ при СД 1-го типа позволил выявить 4 группы пациентов, различающихся по масштабу нозогнозии: нормонозогнозия (25,6%), гипонозогнозия (23,3%), анозогнозия (16,7%) и гипернозогнозия (34,4%). В табл. 1 приведены средние данные при различных масштабах нозогнозии по шкалам опросника ТОБОЛ. Шкала гармонического типа при нормонозогнозии была значительно выше остальных ($p < 0,001$). Кроме того, имелись отличия при нормонозогнозии по шкале эгоцентрического отношения к болезни в сравнении с гипонозогнозией ($p < 0,05$). При гипонозогнозии по количеству баллов эргопатический тип отличался от гармонического ($p < 0,05$) и от всех остальных типов ($p < 0,001$). Но в целом профили в группе с нормонозогнозией и гипонозогнозией имели наиболее близкие между собой графики. Анозогностический тип отличался от всех остальных по шкале анозогнозии ($p < 0,001$). При анозогнозии отмечали достоверно более низкие баллы по шкалам сенситивного ($p < 0,001$) и ипохондрического типов отношения к болезни ($p < 0,05$) в сравнении с гипонозогнозией. При гипернозогнозии наблюдали значимые различия практически по всем шкалам в сравнении с профилем ТОБОЛ при гипо-, нормо- и анозогнозии.

Полученные в ходе биохимического исследования показатели, говорящие о состоянии белкового и липидного обмена (уровень холестерина, креатинина, скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия), достоверно в зависимости от ВКБ не различались (табл. 2). Но тем не менее показатели креатинина в группе больных с гипернозогнозией были несколько выше нормы ($0,13 \pm 0,029$ ммоль/л).

Таблица 1

Показатели типов отношения к болезни в группах больных СД 1-го типа с различным масштабом нозогнозии, баллы

Тип отношения к болезни	Нормонозогнозия (n = 23)	Гипонозогнозия (n = 21)	Анозогнозия (n = 15)	Гипернозогнозия (n = 31)
Гармонический	$43,8 \pm 2,03^{***}$	$24,4 \pm 5,14^{**}$	$21,8 \pm 4,70^{***}$	$5,5 \pm 2,14$
Эргопатический	$28,2 \pm 2,70^{***}$	$38,6 \pm 2,89^{***}$	$17,4 \pm 3,48$	$15,3 \pm 2,08$
Анозогностический	$10,6 \pm 2,82^{**}$	$16,5 \pm 3,24^{***}$	$40,3 \pm 1,87^{***}$	$2,4 \pm 1,27$
Тревожный	$6,4 \pm 1,04^{**}$	$4,0 \pm 1,27^{**}$	$2,8 \pm 0,99^{***}$	$11,6 \pm 1,14$
Ипохондрический	$8,7 \pm 0,94^{*}$	$7,2 \pm 0,95^{*}$	$4,1 \pm 0,76^{***}$	$12,1 \pm 1,20$
Неврастенический	$6,2 \pm 0,70^{***}$	$5,3 \pm 1,08^{***}$	$4,5 \pm 0,93^{***}$	$11,2 \pm 0,91$
Меланхолический	$2,7 \pm 0,61^{***}$	$3,0 \pm 0,99^{***}$	$2,73 \pm 0,74^{***}$	$8,0 \pm 0,86$
Апатический	$2,0 \pm 0,55^{***}$	$2,5 \pm 0,83^{**}$	$4,5 \pm 1,38$	$6,3 \pm 0,91$
Сенситивный	$19,2 \pm 1,79$	$20,7 \pm 1,45$	$7,5 \pm 1,49^{***}$	$23,8 \pm 1,84$
Эгоцентрический	$6,6 \pm 0,95$	$4,8 \pm 0,73^{***}$	$4,8 \pm 1,05^{*}$	$9,6 \pm 1,14$
Паранойальный	$4,1 \pm 0,60^{*}$	$2,9 \pm 0,56^{*}$	$5,1 \pm 1,20$	$6,3 \pm 0,76$
Дисфорический	$4,6 \pm 0,84^{*}$	$4,1 \pm 0,78^{**}$	$3,9 \pm 0,98^{*}$	$7,9 \pm 0,94$

Примечание. Различия достоверны в сравнении с гипернозогнозией: *** — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Данные биохимического исследования больных СД 1-го типа в зависимости от масштаба нозогнозии

Показатель	Нормонозогнозия	Гипонозогнозия	Анозогнозия	Гипернозогнозия
Холестерин, ммоль/л	4,6 ± 0,17	5,3 ± 0,16	4,7 ± 0,22	5,0 ± 0,28
Креатинин, ммоль/л	0,09 ± 0,008	0,10 ± 0,015	0,09 ± 0,004	0,13 ± 0,029
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	87,6 ± 8,49	85,9 ± 10,97	82,2 ± 8,41	85,8 ± 6,78
Суточная протеинурия, г/сут	0,17 ± 0,079	0,24 ± 0,139	0,04 ± 0,024	0,18 ± 0,061

При распределении больных СД 1-го типа по соответствию HbA_{1c} терапевтическим целям в зависимости от масштаба нозогнозии (рис. 1) выявлено, что более 1/3 пациентов с гипернозогнозией и анозогнозией имели высокие показатели HbA_{1c} ; переоценка тяжести заболевания и его отрицание негативно влияли на углеводный обмен.

Распределение пациентов по уровню гликемии в зависимости от масштаба нозогнозии (рис. 2) показало, что почти у 2/3 лиц с гипернозогнозией были более высокие значения гликемии.

По результатам корреляционного анализа выявлено, что количество измерений гликемии было меньше при эргопатическом ($r = -0,28$; $p < 0,05$) и анозогнозическом ($r = -0,21$; $p < 0,05$) типах отношения к болезни, но качество управления СД выше при эгоцентрическом типе с более низкими показателями гликемии и HbA_{1c} . Чаше контролировали уровень гликемии больные с неврастеническим ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и эгоцентрическим ($r = 0,27$; $p < 0,05$) типами отношения к болезни, но показатели гликемии у них были значимо выше, как и при ипохондрическом, меланхолическом и апатическом типах.

Выявлена взаимосвязь тяжести и частоты гипогликемии с неврастеническим ($r = 0,40$; $p < 0,001$), ипохондрическим ($r = 0,23$; $p < 0,05$) и эгоцентрическим ($r = 0,24$; $p < 0,05$) типами отношения к болезни. Частота встречаемости и тяжесть гипогликемий были ниже у больных с эргопатическим ($r = -0,22$; $p < 0,05$) типом. Вероятно, наличие гипогликемий, декомпенсация СД предрасполагали к гипернозогнозическому варианту реагирования на болезнь.

В группе пациентов, имеющих тяжелые осложнения СД, значимо выше были показатели HbA_{1c} и средней гликемии. В этой группе гипернозогнозия встречалась в 50% случаев, а анозогнозия не выяв-

лена совсем. У пациентов наблюдали подавленность, безразличие к собственному состоянию, неверие в возможность что-либо изменить в течении болезни. Контроль за СД 1-го типа для них терял смысл, что можно зафиксировать и по значительному снижению количества измерений гликемии.

Средний уровень гликемии и HbA_{1c} в зависимости от масштаба нозогнозии представлен на рис. 3. При СД 1-го типа показатели средней гликемии при гипонозогнозии достоверно отличались в сравнении с гипернозогнозией ($p \leq 0,05$), т. е. можно говорить о том, что гипонозогнозия предрасполагала к лучшей компенсации СД 1-го типа.

Гипонозогнозия, характеризующаяся стремлением пациентов к сохранению своего профессионального статуса, к возможности продолжения трудовой деятельности, для которой характерны стеничное, сверхответственное отношение к работе и психологическая защита по типу "вытеснения", способствовала и более ответственному отношению к болезни. Происходит это до той стадии, пока необходимые действия по контролю за заболеванием не вступают в противоречие с действиями, необходимыми для поддержания либо профессионального статуса, либо каких-то других, более значимых для наших пациентов устремлений. Однако видно, что гипонозогнозия наиболее благоприятна в сравнении с гипернозогнозией для достижения качественного управления СД 1-го типа.

Все типы отношения к болезни мы рассмотрели также с позиций социальной адаптации. Социально-адаптивные (гармонический, эргопатический, анозогнозический) типы выявлены в общей сложности у 65,6% пациентов. Все ос-

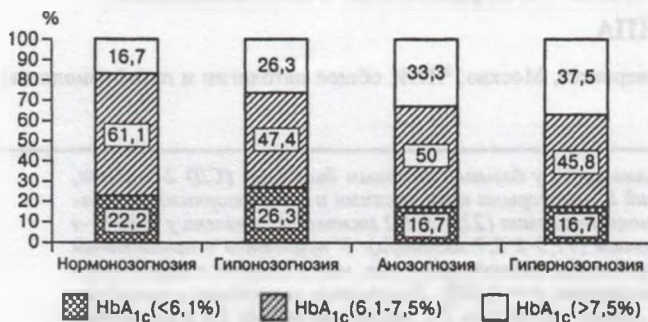


Рис. 1. Распределение больных СД 1-го типа по соответствию HbA_{1c} терапевтическим целям в зависимости от масштаба нозогнозии.

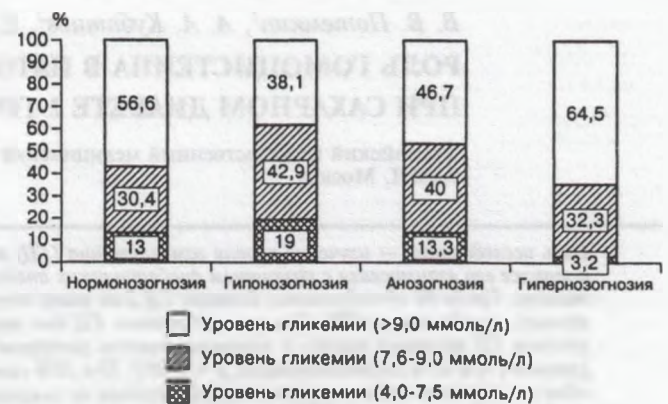


Рис. 2. Распределение больных СД 1-го типа по соответствию показателей гликемии терапевтическим целям в зависимости от масштаба нозогнозии.

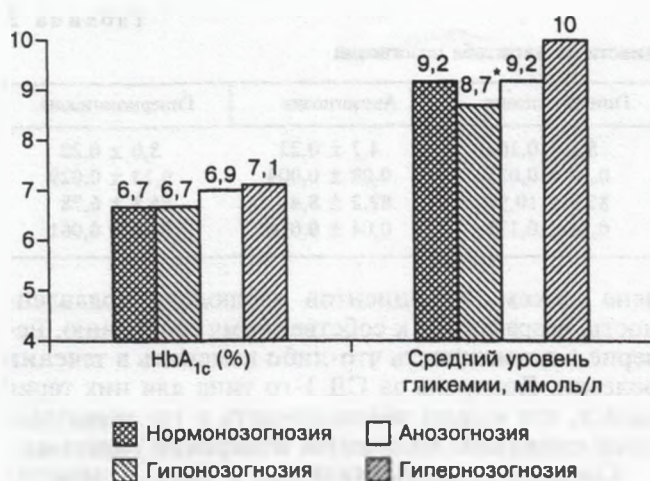


Рис. 3. Показатели метаболического контроля СД 1-го типа в зависимости от масштаба нозогнозии.

* — различия по сравнению с гиперзогнозией достоверны при $p < 0,05$.

тальные (34,4%) можно было отнести к социально-дезадаптивным вариантам. Мы сравнили качество управления заболеванием в группе больных с социально-адаптивными и социально-дезадаптивными типами отношения к болезни. Уровень средней гликемии, как и показатели HbA_{1c}, был выше у пациентов с социально-дезадаптивными вариантами, несмотря на то что контроль гликемии в этой группе больных проводился чаще. Для больных с социально-дезадаптивными типами значимо большее значение имели гипогликемии ($p < 0,01$).

Можно сказать, что нарушение социальной адаптации больных СД 1-го типа сопровождалось большей лабильностью течения заболевания: более высокими показателями гликемии и в то же время более тяжелыми гипогликемическими состояниями. В результате можно сделать вывод, что задача управления СД 1-го типа для социально-дезадаптированных пациентов оказалась более сложной.

Выводы

1. Качество управления СД 1-го типа зависит от ВКБ больных. Гипонозогнозия предрасполагает к лучшей компенсации заболевания.

2. При гипернозогнозических вариантах отношения к болезни, ведущих к нарушению социальной адаптации, наблюдались более высокие показатели гликемии и HbA_{1c}.

3. Показатели метаболического контроля у пациентов с СД 1-го типа связаны с особенностями течения заболевания — чем тяжелее осложнения СД 1-го типа, тем труднее им управлять.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б. // Сахарный диабет. — 1999. — № 4. — С. 23–27.
2. Богомолов М. В. // Пробл. эндокринолог. — 1991. — № 2. — С. 41–42.
3. Вассерман Л. И. // Психологическая диагностика отношения к болезни. — Л., 1990. — С. 8–16.
4. Галстян Г. Р. Оценка эффективности программы лечения и обучения для больных инсулинозависимым сахарным диабетом: клинические, метаболические и медико-социальные аспекты: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
5. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М., 1998.
6. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2003.
7. Древал А. В., Редькин Ю. А., Мисникова И. В. // Пробл. эндокринолог. — 1999. — № 1. — С. 15–19.
8. Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Волотницкая Р. П. Лабораторные методы исследования. — М., 1987.
9. Сидоров П. И., Новикова И. А., Соловьев А. Г. // Соц. и клин. психиатр. — 2000. — № 3. — С. 106–108.
10. Смирнова О. М. // Сахарный диабет. — 2000. — № 2. — С. 13–16.
11. Суркова Е. В. // Пробл. эндокринолог. — 2004. — Т. 50, № 4. — С. 44–47.
12. Чазова Т. Е. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 15–20.
13. European Diabetes Policy Group // Guidelines for a Desktop Guide to Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. — 1998.
14. Rose M., Fliege H., Hildebrandt M. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 35–42.
15. Taylor M. D., Frier B. M., Gold A. E., Deary I. J. // Diabet. Med. — 2003. — Vol. 20, N 2. — P. 135–146.

Поступила 29.10.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.13/.16-02:616.379-008.64]-092:547.466

В. В. Потемкин¹, А. А. Кубатиев², Е. А. Абрамова¹, Е. Н. Томилова¹, Г. Н. Гудукина¹

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

¹Российский государственный медицинский университет, Москва; ²НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Цель исследования — изучение уровня гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также его взаимосвязи с развитием диабетических ангиопатий и некоторыми клиническими и лабораторными показателями. Среди 92 обследованных больных СД 2-го типа гипергомоцистеинемия ($22,6 \pm 6,1$ мкмоль/л) выявлена у 53% (1-я группа), тогда как у 47% (2-я группа) уровень ГЦ был нормальным ($11,3 \pm 2,7$ мкмоль/л). У пациентов с повышенным уровнем ГЦ признаки макро- и микроангиопатии (особенно нефропатии) наблюдались чаще, чем у больных с нормальным уровнем (70 и 21% соответственно; $p < 0,001$; 73 и 26% соответственно; $p = 0,008$). Показатели углеводного и липидного обмена, а также вид сахароснижающей терапии не оказывали влияния на уровень ГЦ, тогда как между ГЦ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), альбуминурией, возрастом пациентов и систолическим АД обнаружена четкая корреляционная связь. Таким образом, повышенный уровень ГЦ в плазме крови у больных СД 2-го типа связан с высоким риском развития сосудистых осложнений, а также с показателями функции почек (СКФ, альбуминурией).

Ключевые слова: гомоцистеин, сахарный диабет, диабетическая макро- и микроангиопатия.

The purpose of the investigation was to study the plasma levels of homocysteine (HC) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and its association with the development of diabetic angiopathies and some clinical and laboratory parameters. Among 92 patients with DM2, hyperhomocysteinemia ($22.6 \pm 6.1 \mu\text{mol}$) was detected in 53% (Group 1) whereas the level of HC was normal ($11.3 \pm 2.7 \mu\text{mol/l}$). The signs of macro- and microangiopathy (nephropathy, in particular) were more common in patients with elevated HC levels than in those with normal HC levels (70% versus 21%; $p < 0.001$; 73% versus 26%; $p = 0.008$). The carbohydrate and lipid metabolic values and the type of sugar-reducing therapy did not affect the level of HC whereas a clear correlation was found between HC and glomerular filtration rate (GFR), albuminuria, age, and systolic blood pressure. Thus, elevated plasma HC levels in patients with DM2 are associated with the high risk of vascular events and with renal functional parameters (GFR, albuminuria).

Key words: homocystein, diabetes, diabetic macro- and microangiopathy.

Гомоцистеин (ГЦ) — это серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Умеренно выраженная гипергомоцистеинемия (ГГЦ) по данным ряда исследований — фактор риска развития ангиопатии, как у больных сахарным диабетом (СД), так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе.

Известно, что у больных СД 2-го типа умеренная ГГЦ отмечается в 31—39% случаев и ассоциирована с развитием макроангиопатии и артериальной гипертензии (АГ) [2—4, 14]. Результаты исследований, посвященных роли ГЦ в развитии микроангиопатии, неоднозначны. Многие ученые отмечали прямую связь ГГЦ с формированием диабетической нефропатии (ДН) [5, 6, 9]. Повышенный уровень ГЦ, вероятно, является одной из причин развития сердечно-сосудистых осложнений у данной группы больных. ГГЦ может также способствовать прогрессированию самой нефропатии [9]. Роль ГЦ в развитии начальных стадий нефропатии (стадии МАУ), а также его взаимосвязь с уровнем альбуминурии остаются дискуссионными [4, 6, 10, 11].

В большинстве исследований диабетическая ретинопатия (ДР) не коррелирует с уровнем ГЦ в плазме крови [15, 16]. Однако, по данным Н. С. Looker и соавт., а также S. Neugebauer и соавт., ГГЦ является фактором риска развития этого осложнения [12, 13].

Таким образом, накопленные к настоящему времени сведения указывают на то, что, возможно, ГГЦ способствует развитию диабетических ангиопатий у больных СД 2-го типа. В связи с вышеперечисленным роль ГЦ в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа требует дальнейших исследований.

В данной работе изучался уровень ГЦ у больных СД 2-го типа и его возможная роль в развитии диабетических ангиопатий.

Материалы и методы

Было обследовано 92 больных СД 2-го типа (58 женщин и 34 мужчины), средний возраст которых составил 54 ± 10 лет, длительность СД — 9 ± 6 лет. Уровень гликемического контроля оценивали по показателю гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), средняя величина которого составила $9,0 \pm 4,9\%$. У 3% больных проводилось лечение диетотерапией, у 27% — производными сульфонилмочевины, у 20% — бигуанидами (сиофор), у 12% — комбинированной терапией и у 38% — инсулинотерапией. Критериями исключения из исследования были со-

стояния, вызывающие выраженную ГГЦ: гипотиреоз, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень ГЦ, заболевания ЖКТ, приводящие к дефициту витаминов группы В и фолиевой кислоты, злокачественные образования, инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения менее 3 мес назад.

Для постановки диагноза ДР всем больным проводили детальное обследование глазного дна методом офтальмобиомикроскопии. Для выявления ДН у пациентов исследовали протеинурию в суточной моче и соотношение альбумин/креатинин в утреннем анализе мочи на приборе DCA 2000 Analyzer ("Bayer").

В зависимости от уровня ГЦ в плазме крови больных распределили на 2 группы: 1) 49 человек с уровнем ГЦ более 15 мкмоль/л; 2) 43 человека с нормальным уровнем ГЦ (5—15 мкмоль/л).

Для определения концентрации ГЦ в плазме крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Уровень HbA_{1c} альбумина и креатинина в моче определяли на приборе DCA 2000 Analyzer ("Bayer"). Содержание в крови мочевины, ХС, ЛПВП, триглицеридов и других биохимических показателей определяли на автоанализаторе "Hitachi 727". Содержание креатинина измеряли по методу Jaffe, содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Fridwold. Для вычисления СКФ использовали расчетную формулу Cockcroft-Gault.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета SPSS версии 13. Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи группы изучаемых признаков с уровнем ГЦ в плазме крови использовали множественный регрессионный анализ. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Все средние значения в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение изучаемого признака, SD — среднее квадратичное отклонение.

Результаты и их обсуждение

Повышение уровня ГЦ в плазме крови было выявлено у 49 (53%) человек, при этом у 7 (8%) отмечалась ГГЦ средней степени тяжести (более 30 мкмоль/л), у 42 (45%) — умеренно выраженная ГГЦ. В табл. 1 представлены клинические характеристики больных с ГГЦ и нормогомоцистеинемией (НГЦ).

Больные с ГГЦ были старше больных с НГЦ (58 ± 8 и 48 ± 5 лет соответственно, $p = 0,02$), в

Таблица 1

Клинические характеристики больных с НГЦ и ГГЦ ($M \pm SD$)

Показатель	Группа с ГГЦ, ГЦ > 15 мкмоль/л (n = 49)	Группа с НГЦ, ГЦ < 15 мкмоль/л (n = 43)	p, t-тест/ χ^2
Концентрация ГЦ в плазме крови, мкмоль/л	22,6 ± 6,1	11,3 ± 2,7	< 0,001
Пол (муж./жен.)	21/28	13/30	
Возраст, годы	58,2 ± 7,8	47,9 ± 5,4	0,018
Длительность СД, годы	9,2 ± 6,7	7,6 ± 4,3	0,278
HbA _{1c} , %	8,63 ± 1,25	9,7 ± 3,3	0,168
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 5,8	32,5 ± 6,2	0,2
САД, мм рт. ст.	142,1 ± 19,2	131,6 ± 14,3	0,032
ДАД, мм рт. ст.	89,4 ± 7,8	84,5 ± 7,9	0,039
СКФ, мл/мин	69,2 ± 27,6	96,2 ± 19,3	< 0,001
Уровень креатинина в плазме крови, мкмоль/л	113,3 ± 64,7	81,6 ± 18,6	0,035
Макроангиопатия, человек	34	7	

среднем, на 7 лет. У мужчин уровень ГЦ оказался выше, чем у женщин ($21,7 \pm 8,6$ и $15,9 \pm 5,6$ мкмоль/л соответственно; $p = 0,04$). В представленных группах длительность СД, уровень HbA_{1c}, ИМТ и показатели липидного спектра крови достоверно не различались.

Следует отметить, что больные с ГГЦ чаще находились на инсулинотерапии (61% случаев), чем больные с НГЦ (54%). Однако статистически значимых отличий в концентрации ГЦ в плазме крови у больных, находившихся на инсулинотерапии или принимавших производные сульфонилмочевины (ПССП) ($18,0 \pm 7,5$ и $15,9 \pm 5,7$ мкмоль/л соответственно; $p = 0,256$), не выявлено. Уровень ГЦ у пациентов, лечившихся метформином, не отличался от уровня ГЦ других больных ($15,7 \pm 7,0$ и $17,6 \pm 7,0$ мкмоль/л; $p = 0,586$).

Макроангиопатия значительно чаще встречалась в группе больных с ГГЦ (у 70% с ГГЦ и у 21% с НГЦ; $p < 0,001$). Среднее значение уровня ГЦ в плазме крови у больных с макроангиопатией составило $19,7 \pm 8,6$ мкмоль/л, тогда как у больных без признаков макрососудистого поражения — $14 \pm 6,1$ мкмоль/л ($p = 0,008$). Заболеваемость ИБС (инфаркт миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия) была достоверно выше в группе с ГГЦ — 16 (33%) человек, в то время как в группе с НГЦ отмечалась только у 2 (5%) ($p < 0,001$). Частота развития периферической макроангиопатии была также достоверно выше в группе с ГГЦ, чем в группе с НГЦ, — 23 (47%) и 7 (16%) человек соответственно; $p < 0,001$.

Среди больных с ГГЦ АГ отмечалась чаще (84%), чем у больных с НГЦ (60%), кроме того, уровень ГЦ в плазме крови у пациентов с сопутствующей АГ был достоверно выше ($p = 0,003$), чем у лиц с нормальным АД, и составил $21,5 \pm 9,1$ и $15,1 \pm 6,6$ мкмоль/л соответственно). Вместе с тем статистически достоверного различия в уровне ГЦ у больных, находящихся на гипотензивной терапии и без нее, не отмечено ($18,8 \pm 5,9$ и $19,6 \pm 7,6$ мкмоль/л соответственно; $p = 0,818$).

Микроангиопатия в группе пациентов с ГГЦ развивалась чаще, чем среди больных с НГЦ. Такое осложнение, как ДН, встречалось у 36 (73%) человек с ГГЦ и только у 11 (25,5%) с НГЦ ($p = 0,008$). У 29 (59%) больных СД 2-го типа с ГГЦ выявлена

ДР, в то время как с НГЦ — только у 18 (42%), $p = 0,02$.

Для выявления связи между уровнем ГЦ в плазме крови и некоторыми клиническими и лабораторными параметрами у больных СД 2-го типа был применен множественный регрессионный анализ, где в качестве зависимой детерминанты выступала концентрация ГЦ в плазме крови. Полученные данные представлены в табл. 2.

Проанализировав результаты исследования, можно прийти к заключению, что к факторам, коррелирующим с уровнем ГЦ в плазме крови, относятся показатели СКФ ($\beta = -0,66$), уровня альбуминурии ($\beta = 0,30$), систолического АД (САД) ($\beta = 0,34$), а также возраст больных ($\beta = 0,113$).

У 53% больных СД 2-го типа концентрация ГЦ в плазме крови достигала более 15 мкмоль/л, в то время как в популяции лиц без СД, по данным литературы, — только у 7–10% [1]. Достоверной взаимосвязи уровня ГЦ с показателями углеводного, липидного обмена, а также с проводимой сахароснижающей терапией нами не отмечено.

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы о наличии взаимосвязи ГЦ с показателями почечной функции (СКФ и альбуминурии), подтверждая обратную корреляцию уровня ГЦ в плазме крови с СКФ и прямую — с уровнем экскреции белка. Ранее предполагалось, что уровень ГЦ в плазме крови повышается вследствие снижения фильтрационной функции почек и нарушения его выведения [3, 17]. Однако впоследствии было обнаружено, что только 1% ГЦ выводится

Таблица 2

Множественный регрессионный анализ (модель $R^2 = 0,565$)

Показатель	β	p
СКФ, мл/мин	-0,66	< 0,001
Альбуминурия, мг/сут	0,30	< 0,001
Возраст, годы	0,113	< 0,001
Длительность СД, годы	0,235	0,07
HbA _{1c} , %	-0,202	0,11
САД, мм рт. ст.	0,34	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	0,135	0,057

Примечание. β — стандартизированный коэффициент множественной регрессии; уровень значимости $p < 0,001$.

почками, а снижение его уровня происходит вследствие метаболизма путем реметилирования или транссульфирования [1]. Вероятно, при снижении почечной функции снижается активность ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ. Альбуминурия также является маркером нарушений почечной функции, при которых изменяется метаболизм ГЦ.

Наши результаты подтверждают данные, что повышенный уровень ГЦ ассоциирован с высокой частотой развития макроангиопатии. ГЦ ассоциирована как с коронарной болезнью, так и с периферической ангиопатией. С одной стороны, повышенная концентрация ГЦ в плазме крови оказывает прямое повреждающее действие на сосудистую стенку, с другой стороны, сама макроангиопатия и АГ, нарушая работу почек, могут приводить к повышению уровня ГЦ в плазме крови. Наше исследование выявило взаимосвязь ГЦ и с развитием микроангиопатии, однако ее причинно-следственный характер требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. ГЦ встречается у 53% больных СД 2-го типа.
2. У больных СД 2-го типа с ГЦ признаки микро- и макроангиопатии выявляются чаще, чем у больных с НГЦ, что может указывать на роль ГЦ в развитии диабетических ангиопатий.
3. Показатели углеводного и липидного обмена, а также вид сахароснижающей терапии не оказывают влияния на уровень ГЦ.
4. Между уровнем ГЦ в плазме крови и СКФ выявляется обратная корреляция, в то время как с

возрастом, уровнем альбуминурии и САД — прямая.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хубутия М. Ш., Шевченко О. П. Гомоцистеин при коронарной болезни сердца и сердечного трансплантата. — М., 2004.
2. Araki A., Sacco Y., Ito H. // Klumer Academic Publishers. — Boston, 1993. — P. 205—210.
3. Bostom A. G., Lathrop L. // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — P. 10—20.
4. Buysschaert M., Dramais A. S., Wallemacq P. E., Hermans M. P. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 1616—1822.
5. Chico A., Perez A., Cordoba A. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 684—693.
6. Emoto M., Kanda H., Shoji T. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 533—538.
7. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jacobs C. et al. // J. Intern. Med. — 1997. — Vol. 242. — P. 389—394.
8. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jacobs C. et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 1506—1511.
9. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 1376—1380.
10. Jager A., Kostense P. J., Nijpels G. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21. — P. 74—88.
11. Lanfredini M., Fiorina P., Peca M. G. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47. — P. 915—921.
12. Looker H. C., Fagot-Campagna A., Gunter E. W. et al. // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — P. 766—772.
13. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T. // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 473—474.
14. Neugebauer S., Tarnow L., Stehouwer C. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45. — P. 1315—1324.
15. Smulders Y. M., Rakic M., Slaats E. H. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 125—132.
16. Stabler S. P., Estacio R., Jeffers B. W. et al. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48. — P. 1096—1101.
17. Wollesen F., Brattstrom L., Refsum H. et al. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 55. — P. 1028—1035.

Поступила 13.12.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616-056.52-039.36-053.2-07

У. С. Ооржак¹, Т. Е. Таранушенко¹, Н. А. Ильенкова¹, Е. М. Хоменко¹, В. Н. Панфилова¹, Н. Г. Киселева¹, Г. Ф. Зуева²

ОСОБЕННОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ

¹Красноярская государственная медицинская академия, ²Красноярская краевая детская больница

Цель исследования — установить особенности основных компонентов массы тела у детей с ожирением. Обследовано 234 ребенка в возрасте 8—16 лет: 181 здоровый и 53 с ожирением. Проведен сравнительный анализ компонентов массы тела детей, страдающих ожирением, с учетом пола, возраста и степени тяжести заболевания, который показал существенное преобладание жировой ткани над мышечной и костной составляющими сомы со значительным увеличением данного компонента тела при прогрессировании заболевания (до 280% от нормы при ожирении II степени и 448% от нормы при ожирении III степени). Абсолютное содержание жира как основного компонента тела при избыточной массе тела у детей не имеет существенных гендерных различий. Прогрессирование ожирения у детей сопровождается статистически значимым снижением абсолютной массы и доли костного компонента в более младших возрастных группах.

Ключевые слова: дети, ожирение, компонент массы тела.

The aim of the investigation was to determine the major components of body mass in obese children. Two hundred and thirty-four children aged 8-16 years, including 181 healthy children and 53 obese children, were examined. The components of body mass in obese children were comparatively analyzed, by taking into account gender, age, and the disease severity, which indicated that the adipose tissue was the major component of the body, greatly dominating over muscular and bony components with its increase in progressive disease (up to 280 and 448% of the normal values in second- and third-degree obesity, respectively). The absolute content of fat as the body's major component in overweight children has no great gender differences. In children, obesity progression is accompanied by a statistically significant reduction in absolute body mass and in the proportion of an osseal component in younger age (8-10 years) groups.

Key words: children, obesity, body's component mass.

Ожирение является клинико-метаболическим симптомокомплексом, который сопровождается ряд заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, желчнокаменная болезнь и т. д.) и приводит к сокращению средней продолжительности жизни. Вероятность развития осложнений возрастает с увеличением массы тела. Частота и тяжесть сочетающихся с ожирением заболеваний зависят также от выраженности и характера жирового отложения [3–5, 9]. Вместе с тем в литературе представлены разрозненные и неоднозначные данные о доле жировой ткани в составе тела у детей с прогрессирующими формами ожирения.

Цель настоящего исследования — изучить состав тела (жировой, костный и мышечный компоненты) у детей с различной степенью ожирения.

Материалы и методы

Обследовано 234 ребенка, из них здоровых детей — 181 (89 девочек и 92 мальчика), с ожирением — 53 (22 девочки и 31 мальчик). Средний возраст $13,2 \pm 1,6$ года. Диагноз верифицирован на основании клинического обследования с оценкой степени ожирения по классификации Ю. А. Князева [6].

Все морфофункциональные измерения выполнены во временном интервале 13–15 ч стандартным набором антропометрических инструментов [2]. Длину тела определяли вертикальным ростом (точность до 0,5 см) по унифицированной методике. Взвешивали детей на рычажных весах (точность до 100 г). Окружности тела (обхваты плеча, предплечья, бедра, ягодиц, голени, над лодыжками, грудной клетки) измеряли в горизонтальной плоскости прорезиненным сантиметром при вертикальном положении обследуемого (точность до 0,5 см). Окружность грудной клетки замеряли на высоте максимального вдоха и выдоха. Поперечные и переднезадние диаметры тела оценивали при помощи толстого циркуля (точность до 0,5 см). Диаметры дистальных эпифизов конечностей (плеча, предплечья, бедра, лодыжек) измеряли скользящим циркулем (точность до 0,5 см). Толщину жировых складок определяли при помощи циркуля-калипера с площадью контактных поверхностей 90 мм² и постоянным давлением 10 г/мм² (измеряли жировые складки на плече спе-

Таблица 1

Средние значения компонентного состава тела мальчиков 8–10 и 11–16 лет с ожирением II и III степени ($M \pm \sigma$)

Показатель	Возрастные группы									
	контрольная		1-я (n = 13)			2-я (n = 18)				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Масса, кг	30,40 ± 5,94	49,25 ± 9,51	44,00 ± 3,96	67,49 ± 11,89	51,50 ± 0,71	88,54 ± 23,34				
Рост, см	134,60 ± 7,78	158,72 ± 15,13	139,00 ± 8,49	158,68 ± 9,77	131,50 ± 0,71	163,78 ± 12,95				
Индекс Кет-ле	224,50 ± 30,41	270,13 ± 60,26	316,50 ± 9,19	422,91 ± 51,24	391,50 ± 3,54	533,69 ± 99,11				
Масса жировой ткани	7,91 ± 3,26	10,41 ± 0,96	16,91 ± 2,79	31,31 ± 8,08	25,38 ± 3,54	43,23 ± 12,97	0,0001	0,061	0,061	0,058
Масса мышечной ткани	11,14 ± 1,80	19,76 ± 4,53	18,00 ± 1,94	28,03 ± 11,44	11,53 ± 2,21	31,40 ± 10,40	0,006	0,024	0,139	0,029
Масса костной ткани	6,34 ± 1,12	9,33 ± 1,05	3,68 ± 0,58	5,59 ± 1,28	3,13 ± 0,37	7,51 ± 2,66	0,0001	0,024	0,093	0,040
Процент жировой ткани от массы тела	24,00 ± 5,66	21,67 ± 3,61	38,00 ± 2,83	47,45 ± 13,25	49,50 ± 7,78	48,75 ± 6,52	0,0001	0,083	0,373	0,944
Процент мышечной ткани от массы тела	37,50 ± 0,71	40,17 ± 1,72	26,50 ± 19,09	17,36 ± 6,36	9,00 ± 1,41	19,94 ± 5,90	0,0001	0,023	0,135	0,042
Процент костной ткани от массы тела	21,00 ± 0,00	19,83 ± 2,32	8,50 ± 0,71	8,36 ± 1,75	6,50 ± 0,71	8,38 ± 1,09	0,0001	0,022	0,917	0,060

реди, сзади, предплечье, животе, груди, бедре, голени с точностью до 0,5 мм) [1, 2, 4, 7]. На основании полученных данных рассчитывали значения основных компонентов тела (костного, мышечного и жирового) и массо-ростовые соотношения [8]. Статистический анализ проводился традиционными методами и включал вычисление средней арифметической (M) и стандартного отклонения по выборке (σ); достоверность различий определяли по критерию Манна—Уитни с критическим уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Компонентный состав тела у детей с ожирением II и III степени рассмотрен с учетом возраста и пола.

У здоровых девочек контрольной группы основным компонентом тела являлась мышечная ткань, которая достигала 10,2 кг (36,5% от массы тела) среди 8—10-летних и 18,1 кг (39,2% от массы тела) среди 11—16-летних обследованных. Масса жировой ткани составила 7,7 кг (26%) и 10,6 кг (22,8%) соответственно.

Анализ компонентного состава тела у девочек с ожирением II степени установил преобладание жировой ткани; среднее количество жирового компонента сомы увеличивалось с возрастом и составило в группе 8—10-летних 11,4 кг, а в группе 11—16-летних — 29,8 кг. Аналогично изменялся средний показатель абсолютной массы мышечной ткани — от 14,7 кг у детей 8—10 лет до 26,8 кг у девочек 11—16 лет. Наряду с этим с возрастом масса костной ткани увеличивалась в 2,8 раза, составляя в младшей возрастной группе 1,96 кг и в старшей 5,5 кг. Важно, что при ожирении доля жировой ткани была максимальной из всех рассматриваемых компонентов тела и составила 39—42%, при этом мышечная и костная ткань составила только 12—16 и 7—7,9% соответственно. В группе девочек 11—16 лет с ожирением III степени из всех анализируемых компонентов тела преобладала жировая масса — 49,6% ($p = 0,0001$), она имела наибольшее среднее абсолютное значение — 44,8 кг. Мышечная ткань составляла 17,9% (28,5 кг), а костная — 7% (6,3 кг); средний показатель массы костной ткани у девочек с ожирением был ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,0001$). Представленные данные свидетельствуют о снижении абсолютной массы и доли мышечной и костной тканей в компонентном составе тела при ожирении у девочек на фоне значительного преобладания жирового компонента, который существенно нарастает с возрастом и при прогрессировании заболевания.

Оценка компонентного состава тела у здоровых мальчиков контрольной группы установила следующее: ведущей составляющей тела является мышечная ткань, которая в возрастной группе 8—10 лет достигла 11,1 кг, а в возрастной группе 11—16 лет — 19,8 кг, при этом доля мышечной ткани составила 37,5 и 40,2% соответственно. Жировая ткань занимала второе место по показателям абсолютной массы — 7,9 кг в младшей возрастной группе и 10,4 кг у старших детей; доля жировой ткани у здоровых детей не превысила 22—24%. Масса ко-

стной ткани составила 6,3 кг у 8—10-летних мальчиков и 9,3 кг у 11—16-летних подростков (табл. 1).

Анализ возрастных изменений основных компонентов тела у мальчиков с ожирением II и III степени показал, что в среднем общее количество жировой ткани увеличивалось с возрастом и составило 17 кг у мальчиков младшей возрастной группы и 31 кг в старшей возрастной группе при ожирении II степени, а также 25 и 43 кг в соответствующих возрастных группах при ожирении III степени (см. табл. 1). Сравнение разных возрастных групп при ожирении II степени установило существенное нарастание значения абсолютной массы жировой ткани и тенденцию к увеличению процента жировой ткани по отношению к массе тела с возрастом. По мышечному и костному компонентам при ожирении II степени также регистрировалось некоторое увеличение абсолютных значений с возрастом. У мальчиков с III степенью ожирения с возрастом статистически значимо нарастали показатели абсолютной мышечной ($p = 0,029$) и костной ($p = 0,040$) ткани при небольшой тенденции к увеличению жировой массы, которая в группе 8—10-летних составляла 25,4 кг, а в группе 11—16-летних — 43,2 кг. Исследование относительного содержания мышечного компонента показало картину, описанную выше и аналогичную абсолютным значениям, — 9% мышечной ткани от общей массы тела в младшей возрастной группе против 19,9% у старших детей ($p = 0,042$). Из всех анализируемых компонентов массы тела наименьшие значения имела костная ткань — средние показатели абсолютной и относительной массы увеличивались с возрастом и составили 3,1 кг (6,5%) в младшей возрастной группе против 7,5 кг (8,3%) в старшей возрастной группе при ожирении III степени ($p = 0,04$).

Все изучаемые параметры были сопоставлены с нормативными возрастно-половыми значениями, что позволило получить усредненные данные о степени отклонения рассматриваемых компонентов тела при разной степени ожирения (табл. 2). Установлено, что при ожирении II степени среднее превышение жировой массы относительно нормы составило 163% у девочек и 198% у мальчиков (в среднем по группе, 280% от нормы) при одновременном увеличении мышечного компонента на 66 и 64% от нормы соответственно. На фоне ожирения III степени избыток жировой массы достиг

Таблица 2

Компонентный состав тела девочек и мальчиков 8—16 лет с ожирением различной степени (% от нормы)

Показатель	Девочки		Мальчики	
	1-я группа ($n = 10$)	2-я группа ($n = 12$)	1-я группа ($n = 13$)	2-я группа ($n = 18$)
Абсолютная масса жировой ткани, кг	263 ± 1,7	464 ± 1,4	298 ± 1,2	433 ± 4,8
Абсолютная масса мышечной ткани, кг	166 ± 0,4	173 ± 0,7	164 ± 1,3	161 ± 1,9
Абсолютная масса костной ткани, кг	59 ± 0,2	77 ± 0,2	62 ± 0,3	81 ± 0,7

364% у девочек и 333% у мальчиков (в среднем по группе, 448% от нормы) при превышении мышечной массы на 73 и 61% с учетом пола. Соотношение абсолютных значений костной массы детей контрольной и целевых групп, характеризующее степень отличия по данному параметру, установило наибольшие отклонения от нормы в более младших возрастных группах.

Выводы

1. У детей с избыточной массой тела жировая ткань является основным компонентом тела, существенно преобладает над мышечной и костной составляющими и значительно увеличивается при прогрессировании заболевания, достигая 280% от нормы при ожирении II степени и 448% от нормы при ожирении III степени.

2. Абсолютное содержание жира как основного компонента тела при избыточной массе тела у детей не имеет существенных гендерных различий.

3. Прогрессирование ожирения у детей сопровождается статистически значимым снижением абсолютной массы и доли костного компонента в более младших возрастных группах (8—10 лет).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белякова Н. А., Мазурова В. И. Ожирение. — СПб., 2003.
2. Бунак В. В. Методика антропометрического исследования. — М., 1931.
3. Бутрова С. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2.
4. Гребенникова В. В. Антропометрическая характеристика детей г. Красноярск: Дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 1998.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. — М., 2004.
6. Князев Ю. А. Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Науч.-метод. пособие для педиатров и эндокринологов. — М., 1998.
7. Плохая А. А., Воронцов А. В., Новолодская Ю. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 18—21.
8. Рапопорт Ж. Ж., Прахин Е. И. Физическое развитие детей и подростков. — Красноярск, 1970.
9. Consensus Statement: Childhood Obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 3. — P. 1871—1887.

Поступила 30.01.06

© Ф. А. Джатдоева, 2007

УДК 614.2:616.008.921.5-008.64-084(470+476+575.4)

Ф. А. Джатдоева

УРОВЕНЬ ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ, БЕЛАРУСИ И ТУРКМЕНИСТАНА О ПРОФИЛАКТИКЕ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением

Проблема йоддефицита, как известно, носит глобальный характер и затрагивает большинство государств. По данным ВОЗ, разной степени недостаток йода в организме испытывают более 1,5 млрд жителей планеты. Довольно остро эта проблема стоит и на территории ряда стран СНГ. В частности, недостаточное потребление йода создает серьезную угрозу здоровью 100 млн россиян, в том числе сохраняется риск нарушения физического и умственного развития у 33,7 млн детей. Ежегодно в России появляется на свет 215 тыс. новорожденных с мозговыми нарушениями из-за дефицита йода [1].

Подавляющее большинство населения Беларуси и Туркменистана также проживает на йоддефицитных территориях. В Беларуси в 2002 г. ультразвуковое исследование (УЗИ) диагностировало зоб в 17% случаев, медиана йодурии составила 44,5 мкг/л. Среди жителей Туркменистана этот показатель колеблется в пределах 20—64% случаев (по данным УЗИ), йодурия — 37—72 мкг/л. В обеих странах законодательно урегулировано йодирование пищевой поваренной соли и на фоне проводимой массовой йодной профилактики заболеваемость сейчас снижается [3].

В статье представлен анализ качественных исследований уровня информированности, отношения к проблеме и действий потребителей фертильного возраста в России, Беларуси и Туркменистане по профилактике йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ), проведенных автором в 1999—2004 гг. по инициативе министерств здравоохранения этих го-

сударств и представительств Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ).

Цель исследования — разработка стратегии коммуникационной кампании по массовой йодной профилактике в этих странах.

Исследование в Туркменистане отличалось тем, что там закон о всеобщем йодировании соли был принят в 1994 г. и вся соль йодировалась, однако население оставалось неинформированным о рисках йоддефицита, поэтому Министерство здравоохранения страны совместно с ЮНИСЕФ приняло решение о проведении информационной кампании по массовой йодной профилактике [2].

В общей сложности проведено 17 фокус-групп и опрошены 152 респондента (см. таблицу).

Россия. Анализ опроса городских и сельских жителей Москвы и Московской области

Информированность о ЙДЗ и йодированной соли (ЙС). Большинство опрошенных слышали или чи-

Объем исследования

Страна	Годы	Количество фокус-групп	Общее количество респондентов
Россия	1998—1999	8	70
Беларусь	1998	3	28
Туркменистан	2004	6	55
Итого ...		17	153

тали, что недостаток йода вызывает развитие зоба: "Нехватка йода приводит к зобу". Часть респондентов имели соседей, знакомых или родственников с зобом. Большинство опрошенных не знали о ЙС. Типичный ответ: "Про йодированную не слышала. А для чего она?" Однако примерно треть респондентов употребляли ее: "Мы давно едим ЙС. В одно время она исчезла, а теперь опять появилась. Только ее покупаем". Несколько человек видели ЙС в продаже и не стали покупать: "А я не поняла, зачем она нужна. Продавец говорит, ванны принимать. Ну, я и не стала брать".

Многие отмечали размер гранул, предпочитая крупную соль, особенно для засолки: "Все-таки вот эта крупная более привычная для засолки. Может, и мелкая ничего, но, как моя мама, я всегда крупной засаливаю". Часть респондентов полагали, что ЙС годится не для приготовления горячих блюд, а только для подсаливания салатов и холодных блюд: "В кипящую воду ее не добавишь, йод ведь распадется. Только в салаты ее можно добавлять, а в горячие блюда надо обычную соль класть".

Информация на упаковке ЙС. Большинство респондентов, покупая соль, не придавали большого значения тому, что написано на упаковке, основное их требование, чтобы пачка была хорошо запечатана: "Главное, чтобы не сыпалась, чтобы была хорошо заклеена. А что там написано... Кто это читает?" Часть опрошенных считали, что упаковка должна быть красочной: "Соль такой же продукт питания, как и прочие. Приятно каждый раз, когда солишь, брать в руку красочную упаковку".

Другие предложили на упаковке ЙС давать информацию о преимуществах ее потребления, а также ставить общий логотип: "Я сейчас стала думать, что очень важно на пачке соли писать, зачем нужна ЙС, про ЙДЗ"; "Можно специальный значок на все пачки ставить, чтобы сразу стало ясно, что она йодированная".

Отношение к йодной профилактике путем потребления ЙС. Выслушав информацию о заболеваниях, возникающих в результате недостатка йода в организме, практически все респонденты были готовы употреблять ЙС для их профилактики: "Честно говоря, даже страшно стало. Почему нам этого раньше никто не говорил? Может, я уже упустила своего ребенка? Конечно, нужно есть ЙС. И всем надо советовать". Практически все опрошенные доброжелательно отнеслись к идее потребления ЙС и йодной профилактике вообще.

Разница в цене на йодированную и обычную соль для большинства респондентов не была препятствием для потребления ЙС: "Разница в 2—3 руб., ведь не больше. Тем более соль покупаешь не каждый день, нет, меня это не остановит".

Выводы

1. Подавляющее большинство опрошенных были информированы о зобе, как проявлении йоддефицита, меньшая их часть не слышала ранее о йоддефиците. Большинство респондентов не знали о существовании ЙС, остальные знали о ЙС и ее профилактических свойствах.

2. Узнав о заболеваниях, возникающих в результате недостатка йода в организме, почти все респонденты выразили готовность употреблять ЙС для профилактики ЙДЗ. Практически все опрошенные болезненно реагировали на информацию о негативном влиянии йоддефицита на умственное развитие детей. Услышав об этом впервые, они горячо спорили, доказывая, что это не так, однако по мере продолжения дискуссии больше расспрашивали о механизме такого влияния и к концу беседы были готовы использовать ЙС сами и советовать ее соседям и близким, чтобы предотвратить последствия йоддефицита у детей.

3. Примерно треть респондентов употребляли ЙС. Несколько человек видели в продаже и не купили, так как не знали, для чего она. Часть считали, что прежде надо обследоваться на недостаток йода в организме и только потом покупать ЙС по результатам исследования.

4. Большинство опрошенных при покупке соли не придают большого значения тому, что написано на упаковке, главное их требование, чтобы пачка была хорошо заклеена. Около половины респондентов считают, что упаковка должна быть красочной. Часть опрошенных предложили на упаковке ЙС помещать информацию о преимуществах потребления ЙС, а также общий опознавательный знак (логотип) на ЙС всех производителей.

5. Половина респондентов вне зависимости от возраста предпочитают крупную соль, особенно для засолки. Также около половины опрошенных считают, что ЙС для засолки овощей и сала не годится. Часть респондентов убеждены, что ЙС нельзя присаливать горячие блюда, а можно салаты.

Беларусь. Анализ опроса жителей Минска и Минской области

Сельское население

Информированность о ЙДЗ и ЙС. Практически все опрошенные слышали о влиянии недостатка йода на возникновение зоба. Большинство респондентов считали, что ЙС нужна для профилактики зоба: "Всегда эту ЙС от зоба мы ели". Меньшинство не слышало о ЙС: "Не знаю про такую соль". Большинство населения предпочитали крупную каменную соль из Украины: "Ее в руки возьмешь, так чувствуешь. И солишь — вкус есть. А эту, мелкую белую, я и сыпать-то не умею, дурная она какая-то". Многие называли эту соль "йодистой", полагая, что крупная каменная соль уже йодирована естественным образом: "А что же она с такой желтизной? Она уже в земле йодированная лежит, крупная соль-то. Потому и с желтизной. А эту мелкую искусственно йодируют, она бракованная, у нее от природы йода нет".

Часть опрошенных употребляли ЙС в пищу, но для засолки овощей и сала предпочитали ту же крупную каменную. "В засолку эта мелкая не годится, совсем не тот вкус".

Многие респонденты, ссылаясь на чужой отрицательный опыт, считали, что от ЙС сало темнеет или желтеет. Своего такого опыта у них не было: "Говорят, что от него сало портиться, желтое ста-

новится. Да какая тебе разница, кто говорит? Люди говорят, а сама я для засолки не использовала. А в еду ее кладу, йодистую"; "Сама я никогда не брала ЙС для засолки, но от многих женщин слышала, что она портит вкус и цвет. И даже мягкие они получают, овощи-то. Но всю каждодневную готовку я солю только ЙС, она полезна для здоровья".

Несколько человек использовали ЙС для засолки овощей и сала. Отрицательного эффекта по сравнению с засаливанием обычной солью не замечали: "Уже 3 года с этой вот ЙС солю. Так, ничего особенного, то же, что раньше было"; "Несколько лет назад пропала крупная соль, никак не могла найти. Пришлось засолить этой мелкой, йодистой. И так было удивительно, все получилось хорошо, и с тех пор я засаливаю только йодистой, чтобы зоба не было".

Большинство респондентов были недовольны тем, что крупная каменная соль не всегда бывала в продаже и тут же делали обобщающие выводы: "Эта мелкая белая всегда есть. А вот настоящая соль, крупная, редко стала завозиться. Ну почему, если что людям полезно и нравится, — это должно пропасть?"

Информация на упаковке. Никто из опрошенных в селе не обращал внимания на срок годности и дату выпуска ЙС: "А зачем на соли срок годности смотреть, это же не молоко?"

Многие сказали, что предпочитают брать соль мешками и если есть выбор, то обязательно крупную каменную: "Мешок купим и едим, пока не кончится, может год, может два. И скотине из того же мешка даем".

Многие обращают внимание только на помол: "Соль она и есть соль, чего там на ней читать? Главное, чтобы крупная была, она и на варку, и на засолку хорошо годится. Так все и хрустит, когда крупной солью засаливаешь, а от этой мелкой не так".

Городское население

Информированность о ЙДЗ и ЙС. Почти все опрошенные знали о йоддефиците из СМИ и от медработников, которые после Чернобыльской катастрофы провели огромную информационную работу среди населения: "После атомной аварии на Чернобыле медработники без конца говорили, чтобы мы увеличили потребление йодовых таблеток и ЙС. По радио, в газетах много, очень много было информации. Но это было более 10 лет назад, а в последнее время что-то ничего не говорят о йоде".

Большинство респондентов знали о зобе, как последствии йоддефицита. Несколько человек слышали об отрицательном влиянии йоддефицита на умственное развитие детей и подростков: "Я где-то слышала ... или читала, но точно знаю, что недостаток йода приводит к умственным нарушениям у детей".

Практически все опрошенные знали о ЙС: "Конечно, знаю, что такая есть — ЙС". Два респондента слышали о ЙС впервые. Большинство опрошенных знали о том, что ЙС — средство профилактики йоддефицита: "ЙС нужна, чтобы зоба не было". Меньшая часть респондентов считали, что она

нужна для предотвращения рака щитовидной железы и защиты от радиации в целом: "Чтобы не было, как после Чернобыля, когда из-за йододефицита рак бывал"; "После Чернобыля мы знаем, что ЙС от радиации защищает".

Отношение к профилактике ЙДЗ путем потребления ЙС. Большинство респондентов положительно относились к использованию ЙС в ежедневном рационе: "Это полезно — есть ЙС, она от зоба защищает". Меньшая часть опрошенных полагали, что ЙС следует употреблять только тем, кто страдает йоддефицитом: "Это тем, у кого нехватка йода в организме, нужна ЙС. А у меня, слава Богу, все в порядке, зоба нет, зачем мне ее есть".

Подавляющее большинство опрошенных использовали ЙС, некоторые постоянно, другие временами: "Я постоянно покупаю только ЙС"; "Когда вижу ее в продаже, покупаю, но ЙС не всегда бывает в продаже". Одна респондентка поделилась своим опытом "домашнего" йодирования соли: "Когда Чернобыль-то случился, я кинулась в магазины йодистую соль покупать, а ее нигде нет. Так я сама йодировала. Делается это так: берете пузырек с йодом, открываете крышечку и в таком виде углубляете его в пачку соли, чтобы горлышко торчало. Йод испаряется и соль в пачке йодируется. Вот так и спасались". На вопрос интервьюера, не боится ли она таким образом передозировать поступление йода в организм, респондентка ответила: "Не боюсь. У нас тут так йода мало, что не передозируешь".

Часть опрошенных видели ЙС в продаже, но не покупали: "Видела у нас в магазине, не купила, как-то боязно. Зачем здоровому человеку ее есть?"

Информация на упаковке. Большинство людей, употребляющих ЙС, не обращают внимания на срок хранения и дату выпуска: "Срок годности на соль? Первый раз слышу". Часть респондентов хранили соль в закрытых банках, в основном, чтобы соль не каменела, часть — в открытых пакетах. "Я всегда пересыпаю в банку и храню, закрыв крышку. Иначе соль от влаги становится твердой, каменеет". "Соль я оставляю в том же пакете, в котором купила. Хранится открытая и ничего". Несколько респондентов знали, что ЙС следует хранить в закрытой посуде, чтобы "... йод из соли не испарился".

Предпочтительные каналы информирования. Большинство респондентов предпочитали быть информированными из российских и белорусских телевизионных каналов о проблеме йоддефицита и потреблении ЙС. Чаше других упоминалась программа "Здоровье" 1-го российского канала, как в селе, так и в городе. Половина городских жителей также хотели быть информированными из российских газет: "Комсомольской правды", особенно субботнего номера с приложением, так называемой "толстушки", а также "Известий".

Чуть менее половины опрошенных читали белорусские газеты и хотели бы быть информированы через них. Несколько респондентов не читали никаких газет, так как "пресса дорого стоит".

Большинство людей радио не слушали, менее половины отметили важность этого источника информации для себя: "Особенно во время обеда на

работе, всегда радио слушаем"; "У нас всегда на работе радио включено".

Часть респондентов предложили использовать специальное время на радио, отведенное под проверку радиоканалов по гражданской обороне. "У нас после Чернобыля каждый день в 15 ч все радиостанции проверяются на гражданскую оборону на случай непредвиденной ситуации. В этот промежуток времени они говорят там что-то типа: "один, два, три...". Ну, проверка слуха идет. Лучше пусть крутят информацию о ЙС". Когда данное предложение прозвучало на фокус-группе, вся группа его поддержала. Также высказывались несколько респондентов на интервью.

Выводы

1. Практически все опрошенные были информированы о проблеме йоддефицита и об эндемичности Беларуси по йоддефициту. Довольно высокий уровень осведомленности связан с Чернобыльской трагедией, после которой государственные СМИ и система здравоохранения уделяли большое внимание профилактике йоддефицита среди населения. Городские респонденты были более информированы о рисках йоддефицита и пользе потребления ЙС, чем сельские.

2. Большинство опрошенных воспринимали ЙС как средство профилактики от ЙДЗ, часть опрошенных считали, что ЙС защищает от радиации. Большинство респондентов использовали ЙС для приготовления всех видов пищи, кроме солений, другие — ЙС только для салатов, но не присаливали ею горячую пищу, полагая, что она для этого не годится. Несколько человек применяли ЙС для заготовки солений и претензий к качеству не имели. Несколько опрошенных не покупали ЙС, полагая, что она предназначена больным с зобом.

3. Сельские жители предпочитали крупную каменную соль, которую покупали преимущественно в мешках. Подавляющее большинство этих респондентов были убеждены в непригодности ЙС для засолки овощей и сала.

Туркменистан. Анализ опроса городских и сельских жителей Ашхабада, Балканского и Ахалского велаятов

Информированность о ЙДЗ и ЙС. Часть аудиторию источниками йода называли соль: "Ну, вот соль же продается с йодом". Другие считали, что "...растения богаты йодом". Несколько человек сказали: "Йода много в морской капусте". Другие полагали, что "йода много в муке, курице, в самой соли, в воде". Несколько респондентов считали, что "Больше всего йода в бутылочках, в аптеке".

Большинство опрошенных знали о ЙС: "Мы же ее едим, конечно, знаем, что ЙС есть". Чуть менее половины респондентов ранее не слышали про нее. Однако, услышав о ЙС еще в начале фокусной дискуссии, некоторые говорили, что купили бы ее, правда, по неожиданным предположениям: "Раньше не знал про ЙС, теперь на выбор купил был соль с йодом, так как йод даже царапины лечит";

"На выбор купил бы ЙС, потому что это для зубов полезно".

Несколько респондентов сказали, что им все равно, какая соль: "В магазине покупаем, какая есть соль. Йодированная, не йодированная... какая разница?! Главное, чтобы соленая была".

Часть опрошенных путали элемент "йод" с ЙС: "Организму необходим любой элемент, ЙС тоже необходима".

Чуть более половины опрошенных знали о профилактических свойствах ЙС и считали, что: "ЙС нужна, чтобы зоба не было". Несколько опрошенных знали о влиянии йоддефицита на развитие детского организма: "ЙС нужна, чтобы дети развивались, не отставали в уме". Прозвучало единичное мнение, что "ЙС нужна для того, чтобы желудок не болел".

Большинство респондентов считали ЙС профилактическим продуктом питания: "ЙС нужна, чтобы организм поддержку получил, она же зоб не вылечит". Около четверти опрошенных полагали, что ЙС можно лечить болезнью: "Сколько нужно ее есть, чтобы зоб вылезлся?".

Информация на упаковке. Практически все респонденты хранили соль в посуде с закрытой крышкой: "... чтобы грязь туда не попадала". Одна женщина сказала: "... соль из мешков пересыпаю и храню в банках с закрытой крышкой". Большинство опрошенных не знали о сроке годности ЙС: "Никогда не слышала про срок годности. На пакетах же не написано, и на ведерках я не видела". Меньшая часть респондентов читали, что указано на упаковке соли и знали о сроке хранения, но путались в его длительности. Одни говорили: "кажется, 2 года", другие: "3 мес". Несколько человек ответили, что "... срок хранения ЙС 6 мес".

На вопрос: "Что происходит с солью по истечении срока годности?" около половины респондентов предположили: "... наверное, йод улетучивается". Остальные не знали, что ответить. Был единичный ответ: "Соль окаменеет".

Большинство людей думали, что ели обычную соль из прозрачных развесных пакетов, а ЙС — из солонков и ведерок: "На прозрачных пакетах ничего не написано, значит, она не йодированная, а простая соль. А та, которая в солонках или ведерках — она йодированная, мы ее используем для салатов"; "Использую для салата из ведерок, из мешка — для готовки еды, покупаю и то и другое. Йодированную же тоже иногда нужно кушать".

Более половины опрошенных предпочитали покупать нейодированную соль в прозрачных пакетах: "Простая соль крупная, вкусная, ее в руке чувствуешь. У йодированной никакого вкуса нет, кроме йода"; "Соль из мешка, хоть и иногда очень грязная бывает, зато знаешь, сколько ее класть надо". Часть респондентов грязную соль растворяли в воде: "... грязь оседает на дно, а эту соленую воду надо в суп добавить". Другие мыли соль, тогда: "... грязь и примеси всплывают наверх, а мокрую соль добавляешь в еду. Там йода уже не остается, с водой выливается".

Часть респондентов уверяли, что ЙС пахнет йодом: "Откроешь крышку, и сразу запах йода идет". Несколько человек уверяли, что: "по цвету видно

йодированную". Однако мнения относительно цвета ЙС были различные, одни полагали: "... она такая желтая, йодистая, сразу видно". Другие говорили, что она с синевой. Один респондент уверял, что видел ЙС сине-фиолетового оттенка. При этом показывал на бледно-фиолетовое поле календаря на стене, и говорил: "Вот такая!" Меньшая часть опрошенных знали, что соль из мешков тоже йодированная: "Она хоть и из мешка, а тоже йодированная. Я где-то слышала, что она вся йодированная в Туркменистане. Это правда?"

Отношение к йодной профилактике путем потребления ЙС. Большинство людей считали, что ЙС достаточно для восполнения йодного дефицита: "Если нет йода в продуктах, солят ЙС, и пища становится полезной, особенно, чтобы не было зоба". Часть респондентов полагали, что "Только ЙС недостаточно, чтобы дефицита йода не было, еще таблетки надо пить", на уточняющий вопрос модератора "какие таблетки, вы считаете, надо пить?" отвечали: "Йодактив, его же рекламируют".

Большая часть респондентов полагали, что ЙС нужно потреблять не постоянно, а время от времени: "Слишком много тоже нельзя ее есть, я думаю. В салаты же кладу ЙС, хватит... Если много ее есть, то и заболеть чем-то можно". Часть респондентов не имели мнения по этому поводу. Несколько человек полагали, что: "ЙС нужно постоянно кушать. От нее вреда не должно быть".

Практически все респонденты засаливали овощи крупной солью, потому что не знали нормы для засолки мелкой солью: "Я не знаю, сколько этой мелкой надо сыпать, чтобы вкусно было. Ее не ощущаешь в руке. А крупную, когда берешь, сразу же видно, сколько класть". Также они думали, что крупная соль нейодированная, поэтому больше годится для заготовки солений: "Мелкая соль из этих ведерок для солений не годится. Ее никогда не знаешь, сколько класть. Да и вкус у овощей, говорят, портится. Сама я, правда, не пользовалась ею для засолки...". Предпочитают развесную: "... соль из мешка в прозрачных пакетах, так как она вкуснее, только грязная. Она очень вкусная, вы попробуйте".

Информация на упаковке ЙС. Подавляющее большинство опрошенных хотели, чтобы на упаковке ЙС любой фасовки была дана информация о ее пользе и сроке годности: "Пусть пишут и на ведерках, и на солонках, и на прозрачных пакетах, и на мешках, для чего она нужна, ЙС, какая от нее польза и сколько хранить". Часть аудитории считала, что вся соль должна быть расфасована в упаковки, а не в прозрачные пакеты: "На целлофановом пакете не написано ничего. Надо чтобы человек знал, какая это соль и зачем она нужна".

Предпочтительные источники информации. Большинство опрошенных хотели бы получить информацию о преимуществах потребления ЙС от медработников: "Пусть нам медики скажут. Доктор лучше всех знает про здоровье, конечно, он нам должен и про йодный дефицит рассказать". Также они полагают, что были бы полезны плакаты в медицинских учреждениях: "Если будет на туркменском языке, все прочитаем"; "То, что на бумаге напечатано, лучше сохраняется". Часть аудитории

считает: "Газеты — хорошо, телевидение — хорошо, потому что их видят много людей и им доверяют".

В то же время примерно половина опрошенных телевизор не смотрят, так как им некогда. Большинство респондентов не видели по телевидению ролик, рекламирующий ЙС. Несколько человек видели, но не смогли вспомнить, что именно там говорится.

Выводы

1. Большинство респондентов не знали, что вся соль, которую они потребляли, йодированная. Они полагали, что соль в упаковке йодированная, а из мешков — обычная, без йода.

2. Большинство опрошенных осведомлены об эндемическом зобе, как последствию йоддефицита. Большая часть респондентов позитивно относились к йодной профилактике путем потребления ЙС и считали ее достаточной для массовой профилактики ИДЗ. Часть людей опасались, что только ЙС недостаточно для профилактики ИДЗ и нужны дополнительные меры.

3. Практически все респонденты употребляли ЙС из солонки и ведерок для приготовления салатов, а "нейодированную" из мешка — для приготовления пищи и солений. Все опрошенные использовали для засолки "нейодированную" соль. Большинство пользовались ею, так как не знали дозировки мелкой ЙС для солений, меньшинство считали ЙС непригодной для засолки, так как она, по их мнению, портит качество солений.

Сравнительный анализ данных исследования в трех странах

Сравнительный анализ данных качественного исследования в России, Беларуси и Туркменистане показал следующее:

1. Большинство респондентов в 3 странах были информированы об эндемическом зобе, как последствию йоддефицита. В то же время о таких опасных последствиях йоддефицита, как отставание детей и подростков в умственном и физическом развитии, невынашивание беременности, мертворождение, рождение детей с кретинизмом, было известно только нескольким опрошенным в Беларуси. Никто из респондентов в России и Туркменистане не проявил осведомленности по этим вопросам. По уровню информированности всех респондентов можно расположить в следующей последовательности: лучше осведомлены жители Беларуси, хуже — России и еще хуже — Туркменистана. Высокий уровень информированности белорусских респондентов связан с тем, что после Чернобыльской катастрофы власти провели настолько эффективную кампанию по защите населения от йоддефицита, что даже спустя 12 лет большинство населения осталось приверженным идее йодной профилактики.

2. Большинство потребителей в 3 странах считали ЙС непригодной для засолки овощей и других продуктов. Как правило, это мнение не подтверждалось собственным опытом, а основывалось на

чем-то опыте или слухах. Подавляющее большинство респондентов предпочитали использовать крупную каменную соль для заготовки солений. Часть респондентов в России и Туркменистане считали, что ЙС годится не для приготовления горячих блюд, а только для присаливания салатов, так как, по их мнению, йод при термической обработке "улетучивается".

3. Большинство опрошенных в 3 странах считают необходимым указывать на пачке ЙС, что соль йодирована, а также срок годности и информацию о том, какие болезни она помогает предотвратить.

4. Подавляющее большинство опрошенных в России и Туркменистане выражали крайнее неудовольствие, услышав, что йоддефицит приводит к отставанию умственного развития детей, тревожились, что их дети уже страдают. Реакция респондентов в Беларуси была менее бурной и болезненной, так как часть населения этой страны уже информирована об этом последствии йоддефицита.

Подавляющее большинство опрошенных в 3 странах, узнав об опасных последствиях йоддефицита, соглашались с необходимостью постоянного использования ЙС и собирались посоветовать употреблять ее знакомым и родственникам.

5. Наиболее популярным источником информации в 3 странах были медработники. Наравне с ними назывались телевидение и газеты, значительно уступали им радио, журналы и реклама на транспорте. Подавляющее большинство всех опрошенных пожелали быть информированными о рисках ЙДЗ и пользе потребления ЙС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. <http://www:WebIODINE.com>, 2003.
2. Джатдоева Ф. А. Качественные исследования знаний, отношений и действий в коммуникационных программах стран СНГ. Монография. — М., 2006.
3. Профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний в группах повышенного риска / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А. и др. — М., 2004.

Поступила 27.03.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.71-007.152-089:616.432-006.55-089.87-037-078.33

Е. И. Марова, П. В. Юшков, Н. Н. Молитвослова, Е. Г. Люльева

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ: РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель работы — исследовать маркеры опухолевой прогрессии в аденомах гипофиза у больных акромегалией и изучить связь этих маркеров с факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза. Проанализированы истории болезни 39 больных акромегалией, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию в качестве основного метода лечения в ГУ ЭНЦ РАМН. В клетках удаленных аденом с помощью иммуногистохимического метода исследованы Ki-67, CD31 и галектин-3. Неблагоприятными факторами послеоперационного прогноза в нашей работе являлись молодой возраст, высокий предоперационный уровень гормона роста, большой размер аденомы и признаки ее параселлярного распространения. Ki-67 был выявлен у 9 (23%) из 39 больных, CD31 — у 16 (31%), галектин-3 — у 11 (28%), пролактин — у 9 (23%). Выявление маркеров злокачественного потенциала галектина-3 и ангиогенеза CD31 было ассоциировано с более высоким предоперационным уровнем гормона роста. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 выявлялся только в клетках аденом со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Такие аденомы отличались большим размером и параселлярным характером распространения.

Ключевые слова: хирургическое лечение, акромегалия, маркеры опухолевой прогрессии, иммуногистохимия, галектин-3, CD31, Ki-67.

The aim of the investigation was to examine the markers of tumor progression in pituitary adenomas in acromegalic patients and to study their relationship to the poor postoperative predictive factors. Case histories were analyzed in 39 acromegalic patients undergone transphenoidal adenectomy as the method of choice at the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. The immunohistochemical technique was used to explore Ki-67, CD31, and galectin-3 in the cells of removed adenomas. Young age, high postoperative growth hormone (GH) levels, a large adenoma, and signs of its paracellular dissemination were poor postoperative predictors. Ki-67 was present in 9 (23%) of the 39 patients, CD31 in 16 (31%), galectin-3 in 11 (28%), and prolactin in 9 (23%). The preoperative GH levels were significantly higher in patients with positive immunostaining for the potential malignancy marker galectin-3 and the angiogenetic marker CD31. The cell proliferation marker Ki-67 was present only in adenomas positive for prolactin. Positive immunostaining for Ki-67 and prolactin correlated with large adenoma sizes and intracavernous extension.

Key words: surgical treatment, acromegaly, markers of tumor progression, immunohistochemistry, galectin-3, CD31, Ki-67.

В настоящее время трансфеноидальная аденомэктомию — метод выбора при лечении акромегалии. Однако в 40—60% случаев удаление аденомы не приводит к полной ремиссии заболевания, что требует дополнительной медикаментозной и лучевой терапии.

Частота ремиссии после хирургического лечения акромегалии зависит от многих факторов. К ним в первую очередь относят размер и характер

роста опухоли. Макроаденомы, а также опухоли с экстраселлярным (особенно параселлярным) распространением гораздо сложнее удалить полностью, поэтому эффективность трансфеноидальной аденомэктомии у таких больных значительно снижается [7]. Исход хирургического лечения акромегалии определяется также гормональной активностью аденомы и возрастом пациента [5, 7].

Невысокая эффективность аденомэктомии при акромегалии привела к поиску дополнительных прогностических факторов, которые позволили бы отличать опухоли с высоким риском прогрессии и рецидивирования от менее агрессивных аденом и применять более дифференцированный подход к лечению больных. В качестве таких факторов были предложены белки, продуцируемые опухолевыми клетками, — маркеры опухолевой прогрессии [15].

Для оценки биологического поведения аденом гипофиза у больных акромегалией в данной работе были выбраны наиболее характерные для новообразования свойства: прогрессирование роста, ангиогенез и злокачественный потенциал. Цель работы — с помощью иммуногистохимического метода исследовать маркеры опухолевой прогрессии (Ki-67, CD31 и галектин-3) в клетках аденом гипофиза у больных акромегалией, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию, и изучить связь этих маркеров с факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 39 пациентов с акромегалией (30 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 17 до 65 лет, которые после обследования были оперированы и наблюдались в клинике ГУ ЭНЦ РАМН с 1997 по 2004 г. У всех больных была подтверждена активная стадия акромегалии, визуализирована аденома гипофиза и в качестве основного метода лечения проведена трансфеноидальная аденомэктомия. Визуализацию аденом гипофиза проводили с помощью МРТ (у 37 больных) и КТ (у 2 больных), оценивали размер аденомы и ее склонность к инфра-, супра- или параселлярному росту.

У всех пациентов были изучены предоперационные данные: жалобы, анамнестические сведения, результаты офтальмологического обследования, уровень базального СТГ. Кроме того, у 30 больных оценивали результаты подавления СТГ в ходе орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ), у 14 больных — уровень ИРФ-1 (результаты выражались в процентном содержании от половой и возрастной нормы) и у 29 больных — уровень пролактина (ПРЛ) крови.

Трансфеноидальную аденомэктомию проводили трансназальным доступом нейрохирурги ЭНЦ РАМН (К. С. Полещук, Ю. К. Трунин, В. Л. Богданов, А. Н. Шкарубо, В. В. Воскобойников). Операционный материал исследовали с помощью иммуногистохимического окрашивания. Иммуногистохимический анализ проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по общепринятой схеме на парафиновых срезах, которые были получены из ткани 39 аденом, удаленных во время операции. Реакцию выполняли с помощью тест-системы OmniTaq Universal Streptavidin/Biotin Immunoperoxidase Detection System фирмы "Thermo Shandon". Для иммуногистохимического окрашивания использовали моноклональные мышиные антитела фирмы "NOVO CASTRA Laboratories Ltd" к галектину-3 и моноклональные мышиные анти-

тела фирмы "Dakocytomation" к CD31 и к Ki-67 (MIB-1).

Ki-67 — белок с молекулярной массой 360 кД. Ki-67 экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла (G1, G2 и M), отсутствует в клетках в период покоя (G0) и поэтому считается наиболее специфическим маркером опухолевой пролиферации [17].

CD31, также известный как PECAM-1 (эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов), имеет молекулярную массу 130 кД и относится к классу иммуноглобулинов. CD31 является чувствительным и специфичным антителом к антигенам сосудистой стенки, что позволяет успешно использовать его для определения плотности микрососудов в ткани.

Галектин-3 представляет собой белок с молекулярной массой 31 кД, который связывается с углеводсодержащими компонентами клеток и таким образом обеспечивает их взаимодействие [4]. Галектин-3 способствует опухолевой прогрессии: угнетает апоптоз, усиливает ангиогенез новообразования и вызывает его метастазирование [8]. Галектин-3 предложили использовать в качестве маркера злокачественного потенциала, поскольку он выявлялся почти в 100% случаев рака щитовидной железы [10, 19]. Галектин-3 — необлигатный маркер злокачественного опухолевого роста, он может присутствовать в клетках аденом гипофиза, которые, хотя и крайне редко метастазируют, могут вести себя агрессивно: инфильтрировать окружающие ткани и рецидивировать после хирургического удаления.

Для верификации гормонов, секретируемых аденомами, использовали моноклональные кроличьи антитела фирмы "Dakocytomation" к гормонам СТГ и ПРЛ. Гормон роста выявлялся во всех аденомах. В качестве контроля при проведении иммуногистохимической реакции использовали секционный материал гипофиза людей, не имевших нейроэндокринной патологии. Материал получен в 2000 г. из Судебно-медицинского морга № 2 Москвы¹.

Анализировали результаты хирургического лечения всех больных. Оценивали уровни базального СТГ и СТГ/ОГТТ, ПРЛ в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, были рассмотрены результаты исследования базального СТГ (у 37 больных), СТГ/ОГТТ (у 31 больного), а также ИРФ-1 (у 11 больных) через год после хирургического лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica, версия 5.5. При анализе данных оценивали следующие параметры: среднее и стандартное отклонение, или медиану и процентиля, для описания количественных признаков (в зависимости от вида их распределения); доли — для описания качественных признаков. При анализе данных сравнивали изучаемые признаки в группах больных с положительной и отрицательной иммуногистохимической

¹Авторы выражают благодарность судебно-медицинскому эксперту Е. В. Воробьевой за помощь в сборе материала.

Таблица 1

Гормональные показатели до операции

Показатель	Число больных	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
Базальный СТГ, нг/мл	39	32,9	12,7	50,1
СТГ/ОГГГ, нг/мл	30	24,4	14,4	44
ИФР-1, % от нормы	14	292	176	357
ПРЛ, мЕД/л	29	422	225	1065

реакцией на определяемый маркер. Сравнение групп по количественному признаку проводили с помощью критерия Манна—Уитни, по качественному признаку — с помощью двустороннего критерия Фишера. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Связь между признаками исследовали с помощью ранговой корреляции Спирмена (S — коэффициент Спирмена). Корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст 39 обследованных больных в момент операции составил $41,9 \pm 11,39$ года ($M \pm \sigma$), соотношение женщин и мужчин — 3,3/1 (30 и 9 соответственно). Гормональные показатели и данные МРТ головного мозга до операции представлены в табл. 1 и 2.

При гистологическом исследовании операционного материала в большинстве случаев опухоли гипофиза представляли собой средне- или мелкоклеточные эозинофильные аденомы, реже встречались хромофобные аденомы. В ряде аденом найдены кровоизлияния, кистозный компонент.

Частота выявления маркера пролиферации Ki-67, маркера ангиогенеза CD31, маркера злокачественного потенциала галектина-3, маркера гормональной активности ПРЛ в клетках удаленных аденом гипофиза представлена в табл. 3. Следует отметить, что Ki-67 был обнаружен только в смешанных СТГ- и ПРЛ-секретирующих опухолях. У 4 из 9 больных со смешанными аденомами отмечалось значительное повышение уровня ПРЛ крови, в то время как у 5 оставшихся пациентов уровень ПРЛ был в пределах нормы.

Длительность наблюдения пациентов после трансфеноидальной аденомэктомии составила 12 мес (медиана) с интерквартильным размахом от 1 до 32 мес. Гормональные показатели больных после операции представлены в табл. 4.

Таблица 2

Данные МРТ до операции

Показатель	Число больных	Частота	Процент
Макроаденома	39	2	5,9
Микроаденома	39	37	94,1
Супраселлярный рост	39	21	53,8
Инфраселлярный рост	39	16	41,0
Параселлярный рост	39	17	43,6
Медиана 25-й процентиль 75-й процентиль			
Размер аденомы, мм ³	34	18,2	16 21

Таблица 3

Частота выявления иммуногистохимических признаков в клетках удаленных соматотропином

Маркеры	Число обследованных больных	Частота выявления	Процент
Ki-67	39	9	23
CD31	39	16	41
Галектин-3	39	11	28
ПРЛ	39	9	23

С помощью корреляционного анализа определяли связь между изучаемыми признаками. По данным нашего исследования, чем моложе пациент, тем выше у него предоперационные уровни базального СТГ ($S = -0,55$; $p = 0,0003$), СТГ/ОГГГ ($S = -0,38$; $p = 0,04$), ИФР-1 ($S = -0,53$; $p = 0,049$) и ПРЛ ($S = -0,48$; $p = 0,009$) и больше размер аденомы ($S = -0,37$; $p = 0,03$). Была выявлена связь между размером аденомы (по данным МРТ) и послеоперационным уровнем СТГ. Большой размер опухоли ассоциировался с более высоким уровнем базального СТГ через 1 год наблюдения ($S = 0,62$; $p = 0,04$). Также установлено, что у больных с параселлярным ростом опухоли достоверно реже отмечалась нормализация СТГ/ОГГГ после операции — менее 1 нг/мл (по двустороннему критерию Фишера $p < 0,05$), чем у пациентов с аденомами непараселлярного характера распространения. Была установлена закономерность: чем выше уровень базального СТГ до операции, тем выше уровень базального СТГ в раннем послеоперационном периоде ($S = 0,45$; $p = 0,009$) и уровень базального СТГ и СТГ/ОГГГ через 1 год наблюдения ($S = 0,59$; $p = 0,04$ и $S = 0,81$; $p = 0,048$ соответственно).

При анализе полученных результатов обнаружены различия в группах пациентов с положительной и отрицательной иммуногистохимической реакцией на маркеры опухолевой прогрессии. Так, например, базальный уровень СТГ до операции оказался достоверно выше в группе больных, в клетках аденом которых был выявлен галектин-3 (по критерию Манна—Уитни; $p = 0,026$), чем в группе пациентов, у которых этот маркер обнаружен не был. Такая же закономерность установлена для маркера ангиогенеза CD31 (по критерию Манна—Уитни; $p = 0,022$). Кроме того, в группе больных с положительной иммуногистохимической реакцией на CD31 отмечался достоверно более высокий предоперационный уровень СТГ/ОГГГ (по критерию Манна—Уитни; $p = 0,028$). Выявление Ki-67 и

Таблица 4

Гормональные показатели после операции

Показатель	Число больных	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
Сразу после операции:				
базальный СТГ, нг/мл	33	4,2	2	13,7
СТГ/ОГГГ, нг/мл	12	4,1	2,15	24,2
ПРЛ, мЕД/л	23	208	164	335
Через 1 год:				
базальный СТГ, нг/мл	21	5,5	2,6	12,7
СТГ/ОГГГ, нг/мл	19	3,3	0,8	7,5

ПРЛ в клетках удаленных аденом ассоциировалось с большим размером опухоли (по критерию Манна—Уитни; $p = 0,000038$) и наличием параселлярного роста (по двустороннему критерию Фишера; $p = 0,026$). Хотелось бы также отметить, что ни у одного больного с положительной иммуногистохимической реакцией на Ki-67 и ПРЛ не отмечалось нормализации послеоперационного уровня базального СТГ (менее 2,5 нг/мл). Статистически значимой корреляции между выявлением иммуногистохимических маркеров и другими факторами не найдено.

Обсуждение

Во многих ранее опубликованных исследованиях было показано, что молодой возраст [7], высокий предоперационный уровень СТГ [5], большой размер [1, 12] и параселлярный характер роста аденомы [7, 11] являются факторами неблагоприятного прогноза при хирургическом лечении акромегалии. В нашей работе все вышеперечисленные факторы сопутствовали повышенному уровню СТГ после операции, что подтверждает их отрицательную роль в исходе транссфеноидальной аденомэктомии. Помимо общеизвестных прогностических факторов, мы с помощью иммуногистохимического метода исследовали маркеры биологического поведения опухоли.

Изучение маркера клеточной пролиферации Ki-67 в опухолях различной локализации подтвердило наличие связи между экспрессией Ki-67 в опухолевой ткани и клиническими проявлениями, прогнозом опухоли. Наиболее ярко это показано на примере рака молочной железы и простаты [3, 22]. Данные, полученные в большинстве работ на опухолях гипофиза, подтверждают, что Ki-67 чаще экспрессируется в аденомах, склонных к инвазии в кавернозный синус [16, 21, 31]. Однако другие авторы не находят различий в содержании Ki-67 в инвазивных и неинвазивных аденомах гипофиза [20], в том числе и в соматотропиномах [2]. Т. Mizoue и соавт. [18] установили связь между экспрессией Ki-67 и вероятностью рецидива после удаления аденом гипофиза: доля клеток с положительной иммуногистохимической реакцией на Ki-67 у 3 пациентов с рецидивом аденомы гипофиза после ее удаления оказалась выше, чем у 40 пациентов без рецидива. При оценке описанных в литературе результатов следует учитывать, что в большинстве случаев группа исследованных аденом разнородная и включает как гормонально-активные опухоли (соматотропиномы, кортикотропиномы, пролактиномы), так и гормонально-неактивные новообразования.

В нашей работе Ki-67 достоверно чаще выявлялся в клетках соматотропином с параселлярным характером роста, который свидетельствует об инвазивности опухолевой ткани. Кроме того, Ki-67 определялся чаще в клетках аденом большого размера. В единственном исследовании, посвященном изучению зависимости экспрессии Ki-67 от размера аденом гипофиза, различий между макро- и микроаденомами найдено не было [16]. Это несоответствие полученным результатам может быть

обусловлено тем, что в нашем исследовании микроаденома гипофиза определялась лишь у 2 больных, в то время как макроаденома — у 37 пациентов.

Ни у одного из больных, в клетках аденом которых был выявлен Ki-67, не удалось нормализовать уровень базального СТГ в послеоперационном периоде (менее 2,5 нг/мл).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что выявление маркера клеточной пролиферации Ki-67 в клетках соматотропином связано с наличием таких неблагоприятных факторов послеоперационного прогноза, как большой размер аденомы гипофиза, параселлярный характер роста, отсутствие нормализации базального СТГ после операции. Следует особо отметить, что в нашем исследовании Ki-67 выявлялся только в клетках аденом со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Поэтому все закономерности, полученные для Ki-67, распространяются на смешанные аденомы. Сходные данные были получены в исследовании С. Botelho и соавт. [6], которые изучали экспрессию Ki-67 в трех типах аденом: изолированных соматотропиномах, смешанных СТГ- и ПРЛ-секретирующих опухолях и пролактиномах. Согласно полученным ими данным, Ki-67 не выявлялся в аденомах с изолированной секрецией СТГ, а обнаруживаются только в тех опухолях, которые давали положительную реакцию на ПРЛ, из чего авторы сделали вывод, что Ki-67 не может использоваться как прогностический маркер в соматотропиномах [6]. Связь между экспрессией Ki-67 и ПРЛ остается неясной. Возможно, генетически заложенная способность опухолевой ткани к секреции ПРЛ определяет повышенную пролиферативную активность соматотропиномы и высокую экспрессию Ki-67. Хорошо известно, что смешанные СТГ- и ПРЛ-секретирующие аденомы — более инвазивны и агрессивны и ухудшают исход операции [14]. Необходимо провести дополнительные исследования на аденомах с изолированной секрецией СТГ и ПРЛ для уточнения роли Ki-67 как прогностического маркера. Иммуногистохимическое исследование удаленных аденом у больных акромегалией на наличие ПРЛ может быть рекомендовано в связи с возможным отсутствием клинических проявлений смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активности опухоли.

Другой маркер опухолевой прогрессии, исследованный в нашей работе, — CD31 — позволяет судить об опухолевом ангиогенезе. Оценка опухолевого ангиогенеза рассматривается как один из самых успешных маркеров прогноза заболевания, наличия метастазов и чувствительности к лечению. Клиническая значимость определения плотности сосудов в опухоли показана для новообразований различной локализации: чем выше плотность сосудов, тем хуже прогноз для пациента [29, 30]. Интересно, что опухоли гипофиза кровоснабжаются слабее, чем ткань нормального аутопсийного гипофиза [25], в отличие от опухолей любой другой локализации. В ряде исследований было показано, что интенсивность ангиогенеза в пролактиномах зависит от размера опухоли, ее инвазивности и предоперационного уровня гормонов. Плотность

сосудов выше в макропролактиномах [27], инвазивных опухолях [26], при высоком предоперационном уровне ПРЛ крови [26]. Однако для соматотропинотропии не установлена зависимость плотности сосудов от размера, инвазивности и предоперационного уровня СТГ [27]. Интересно, что в аденомах с изолированной секрецией СТГ васкуляризация выше, чем в аденомах со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Существует предположение, что продуцирование опухолью ПРЛ с молекулярной массой 21 кД влияет на синтез ПРЛ с молекулярной массой 16 кД — известного ингибитора ангиогенеза [9]. Исход лечения макропролактином и кортикотропином оказался лучше при низкой васкуляризации аденомы. Однако в случае соматотропином такой закономерности не отмечено [28].

В нашем исследовании также не найдено связи между выявлением CD31 и размером аденомы, параселлярным ростом. Однако установлено, что уровень СТГ до операции достоверно выше в группе пациентов с положительной иммуногистохимической реакцией на CD31. Поскольку высокий предоперационный уровень СТГ является фактором неблагоприятного прогноза при хирургическом лечении акромегалии, маркер ангиогенеза CD31 предположительно также можно использовать в качестве прогностического признака. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы оценить связь этого маркера с отсутствием ремиссии после удаления соматотропиномы, а также установить, является ли он более значимым прогностическим фактором, чем предоперационный уровень СТГ.

Хотя аденомы гипофиза в большинстве случаев — доброкачественные образования, почти у 30% пациентов отмечается инфильтрация окружающих тканей опухолевыми клетками, а у 2—14% возникает рецидив заболевания даже после полного удаления аденомы [13]. Поэтому перспективным считается изучение маркера злокачественного потенциала — галектина-3. Роль этого маркера, как фактора неблагоприятного прогноза, неоднократно показана для опухолей щитовидной железы [10, 19]. К сожалению, на сегодняшний день очень мало известно о присутствии галектина-3 в нейроэндокринных клетках и возможной его роли в прогрессии опухолей из этих клеток. D. Riss и соавт. [23] с помощью метода иммуногистохимической реакции и иммунного блоттинга исследовали экспрессию галектина-3 в 148 удаленных аденомах гипофиза с различной гормональной активностью. Согласно полученным ими данным, галектин-3 выявлялся только в опухолях, секретирующих адреноректорикотропный гормон или ПРЛ. В опухолях, продуцирующих гормон роста, тиреотропный или гонадотропные гормоны, галектин-3 не обнаружен. Авторы показали, что в карциномах галектин-3 определялся значительно чаще, чем в аденомах. Кроме того, было доказано участие галектина-3 в пролиферации и апоптозе клеток аденогипофиза: подавление экспрессии галектина-3 угнетало пролиферацию и стимулировало апоптоз в культуре клеток HP75 [23].

K. Ruebel и соавт. [24] провели исследование, позволяющее объяснить, почему галектин-3 выявляется в аденомах определенного типа и не выявляется в других. Согласно полученным ими результатам, экспрессия галектина-3 в аденомах гипофиза зависит от метилирования промоторного участка гена LGALS3: он выявляется, если этот участок не метилирован. В неактивных аденомах чаще всего этот участок был метилирован, а в гормонально-активных, таких как пролактиномы и кортикотропиномы, он обычно оказывался неметилированным. Авторы предположили, что выявление галектина-3 в пролактиномах и кортикотропиномах свидетельствует о большей агрессивности и склонности к переходу в карциномы именно этих типов аденом. К сожалению, в соматотропиномах экспрессию галектина-3 авторы не изучали [24]. Несоответствие результатов работы D. Riss нашим данным можно, наверное, объяснить следующим образом: авторы определяли гормональную активность аденом не по клиническим проявлениям, а по результатам окрашивания клеток при взаимодействии с антителами к гипофизарным гормонам. В таком случае к соматотропиномам относились только аденомы с изолированной экспрессией СТГ, в то время как при акромегалии достаточно часто встречаются смешанные аденомы с ПРЛ-секретирующей активностью. Возможно, именно сочетанием ПРЛ/СТГ-продукции в большей доле исследованных нами аденом можно объяснить выявление галектина-3 в 11 случаях, хотя статистически достоверной связи между наличием ПРЛ и галектина-3 в клетках аденом в нашем исследовании найдено не было.

В настоящей работе впервые исследовалась связь между положительной иммуногистохимической реакцией на галектин-3 в соматотропиномах и факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза у больных акромегалией. Мы обнаружили, что предоперационный уровень базального СТГ достоверно выше в группе больных с положительной иммуногистохимической реакцией на галектин-3. Поскольку хорошо известно, что высокий уровень СТГ до операции значительно снижает эффективность трансфеноидальной аденомэктомии, возможно, выявление маркера злокачественного потенциала галектина-3 также является неблагоприятным фактором послеоперационного прогноза при хирургическом лечении акромегалии. Однако, как и в случае маркера CD31, для решения вопроса о применении галектина-3 как прогностического признака необходимы более широкие исследования на соматотропиномах.

Исследование иммуногистохимических маркеров (Ki-67, CD31, галектина-3) в удаленных аденомах может дать дополнительную информацию для установления послеоперационного прогноза у больных акромегалией и своевременного назначения им дополнительной терапии.

Выводы

1. Факторами неблагоприятного прогноза при проведении трансфеноидальной аденомэктомии в нашем исследовании стали молодой возраст, высокий предоперационный уровень базального СТГ,

большой размер аденомы и признаки ее параселлярного роста на МРТ.

2. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 выявлялся только в аденомах со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Эти аденомы отличались от изолированных соматотропином большим размером и параселлярным характером распространения. Ни у одного из больных с такими аденомами после операции не был нормализован уровень базального СТГ (менее 2,5 нг/мл).

3. Выявление маркеров злокачественного потенциала галектина-3 и ангиогенеза CD31 было ассоциировано с более высоким уровнем базального СТГ до операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed S., Elsheikh M., Stratton I. M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50. — P. 561–567.
2. Asano K., Kubo O., Tajika Y. et al. // No To Shinkei. — 1996. — Vol. 48, N 6. — P. 543–549.
3. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. // Cytopathology. — 2004. — Vol. 15, N 1. — P. 25–31.
4. Barondes S. H., Cooper D. N. W., Gitt M. A., Leffler H. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 33. — P. 20807–20810.
5. Biermasz N. R., Dekker F. W., Pereira A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2789–2796.
6. Botelho C. H., Magalhaes A. V., Mello P. A. et al. // Arch. Neuropsychiatr. — 2006. — Vol. 64, N 1. — P. 60–66.
7. Bourdelot A., Coste J., Hazebrucq V. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 763–771.
8. Califice S., Castronovo V., Van Den Brule F. // Int. J. Oncol. — 2004. — Vol. 25, N 4. — P. 983–992.
9. Clapp C., Martial J. A., Guzman R. C. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 1292–1299.
10. Coli A., Bigotti G., Zucchetti F. et al. // Histopathology. — 2002. — Vol. 40, N 1. — P. 80–87.
11. Cottier J. P., Destrieux C., Vinikoff-Sonier C. et al. // Ann. Endocrinol. — 2001. — Vol. 61. — P. 269–274.
12. Freda P. U., Wardlaw S. L., Post K. D. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 353–358.
13. Giovanelli M. A., Motti E. D. F., Paracchi A. et al. // J. Neurosurg. — 1976. — Vol. 44. — P. 677–686.
14. Kreutzer J., Vance M. L., Lopes M. B., Laws E. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4072–4077.
15. Lynch C. C., Matrisian L. M. // Differentiation. — 2002. — Vol. 70. — P. 561–573.
16. Mastronardi L., Guiducci A., Puzzilli F. // BMC Cancer. — 2001. — Vol. 1. — P. 12.
17. McCormick D., Chong H., Hobbs C. // Histopathology. — 1993. — Vol. 22. — P. 355–360.
18. Mizoue T., Kawamoto H., Arita K. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 1997. — Bd 139, N 5. — S. 426–431.
19. Oestreicher-Kedem Y., Halpern M., Roizman P. et al. // Head Neck. — 2004. — Vol. 26, N 11. — P. 960–966.
20. Paek K. I., Kim S. H., Song S. H. et al. // Korean Med. Sci. — 2005. — Vol. 20, N 3. — P. 489–494.
21. Pan L. X., Chen Z. P., Liu Y. S., Zhao J. H. // J. Neurooncol. — 2005. — Vol. 74, N 1. — P. 71–76.
22. Railo M. // Ann. Chir. Gynaecol. — 1998. — Vol. 87, N 3. — P. 243–244.
23. Riss D., Jin L., Qian X. et al. // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 2251–2255.
24. Ruebel K. H., Jin L., Qian X. et al. // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 1136–1140.
25. Schechter J. // Am. J. Pathol. — 1972. — Vol. 67. — P. 109–126.
26. Turner H. E., Nagy Z., Gatter K. C. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165, N 2. — P. 475–481.
27. Turner H. E., Nagy Z. S., Gatter K. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85.
28. Turner H. E., Harris A. L., Melmed S., Wass J. A. H. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 600–632.
29. Van Moerselaar R. J., Voest E. E. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2002. — Vol. 197. — P. 239–250.
30. Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 84. — P. 1875–1887.
31. Wolfsberger S., Kitz K., Wunderer J. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 2004. — Bd 146, N 12. — S. 1323–1327.

Поступила 15.11.06

© Е. Г. ОРЛОВА, С. В. ШИРШЕВ, 2007

УДК 612.112.95.018.2:612.662].08

Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев

РЕГУЛЯЦИЯ ЛЕПТИНОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

Изучено влияние лептина в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II–III триместрах беременности (10 и 35 нг/мл соответственно), на окислительную и фагоцитарную активность моноцитов женщин в разные фазы менструального цикла *in vitro*. Установлено, что лептин в исследуемых дозах угнетает исходный уровень продукции активных форм кислорода моноцитами и в высокой дозе (35 нг/мл) снижает активность секреторной миелопероксидазы (МПО), независимо от фазы менструального цикла. В фолликулярной фазе менструального цикла лептин в низкой дозе (10 нг/мл) угнетает фагоцитарную активность, а в высокой дозе (35 нг/мл) снижает продукцию активных форм кислорода моноцитами в индуцированном варианте люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). В лютеиновой фазе лептин оказывает стимулирующее действие на фагоцитоз моноцитов, но существенно снижает индуцированную экстрацеллюлярную продукцию активных кислородных метаболитов в ЛЗХЛ. Таким образом, лептин в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II–III триместрах беременности, разнонаправленно модулирует окислительную и фагоцитарную активность моноцитов периферической крови у фертильных женщин в зависимости от фазы менструального цикла.

Ключевые слова: лептин, беременность, активность моноцитов, фазы менструального цикла.

Leptin used in the doses comparable with the concentrations of the hormone in the first and second-third trimesters of pregnancy (10 and 35 ng/ml, respectively) was tested for effects on monocytic oxidative and phagocytic activities *in vitro* in women in different phases of a menstrual cycle. The hormone used in the test doses was found to inhibit the baseline monocytic production of active oxygen forms, when given in a high dose (35 ng/ml) it lowered the activity of secretory myeloperoxidase irrespective of the phase of a menstrual cycle. In the follicular phase of a menstrual cycle, leptin suppressed phagocytic activity when used in a low dose (10 ng/ml) and reduced the monocytic production of active oxygen forms when used in the high dose in the induced luminol-dependent chemiluminescence (LDC). In the luteal phase, Leptin (10 and 35 ng/ml) exerted a stimulating effect on monocytic phagocytosis, but substantially decreased the extracellular production of active oxygen metabolites in LDC.

Thus, leptin given in the doses comparable with the concentrations of the hormone in the first and second-third trimesters of pregnancy heterodirectionally modulates the oxidative and phagocytic activities of peripheral blood monocytes in fertile females in relation to the phase of a menstrual cycle.

Key words: *leptin, pregnancy, monocytic activity, menstrual cycle phases.*

Лептин является пептидным гормоном, который, модулируя интенсивность энергетического обмена, регулирует функционирование клеток иммунной системы и направленность развития иммунного ответа, что определяется экспрессией лептиновых рецепторов (Ob-R) на большинстве клеток иммунной системы [9, 10]. Обладая сходством в структуре и молекулярных механизмах сигнальной трансдукции с цитокинами, лептин стимулирует функциональную активность лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов, усиливая продукцию провоспалительных цитокинов, и способствует доминированию клеточно-опосредованного иммунного ответа [4, 9].

Известно, что среди лейкоцитов мононуклеарные фагоциты имеют наибольшую плотность экспрессии Ob-R [7, 20]. Неактивированные моноциты/макрофаги экспрессируют на поверхности лишь 5—25% молекул Ob-R, в то время как большая часть рецепторов составляет внутриклеточный пул [11, 17]. При активации мононуклеарных фагоцитов количество Ob-R на их мембране значительно увеличивается [8, 13]. Моноциты/макрофаги играют важную роль на всех этапах гестации, накапливаясь в децидуальной оболочке благодаря специфическому стероидному фону, и активно принимают участие в имплантации и плацентации [3]. В период гестации они и их потомки — дендритные клетки [6] — определяют вид иммунного реагирования, усиливая при особых условиях активность Т-лимфоцитов-хелперов (Th) 2-го типа [15], регулирующих трофическую функцию иммунной системы матери в отношении зародыша [19]. Кроме того, моноциты/макрофаги осуществляют клиренсную функцию, фагоцитируя патогены, клеточный детрит и апоптотические тельца [5]. Беременность сопровождается существенным изменением функциональной активности моноцитов [3], восприимчивость которых к лептину зависит от исходного гормонального фона, в частности от уровня стероидов [12]. Поскольку моноциты являются предшественниками резидентных макрофагов, в том числе и децидуальной оболочки [3], изучение регуляции лептином их функциональной активности в процессе гестации приобретает особую актуальность.

Известно, что уровень лептина значительно нарастает во время беременности, а также варьирует в зависимости от фазы менструального цикла, что обусловлено изменением концентрации половых гормонов, главным образом прогестерона [18]. Кроме того, лептин сам модулирует секрецию половых стероидов, как непосредственно при взаимодействии с Ob-R яичников, так и системно — регулируя продукцию гонадотропных гормонов на гипоталамо-гипофизарном уровне [18]. Установлено, что эстрогены и прогестины разнонаправленно воздействуют на уровень лептина и чувствитель-

ность клеток к этому гормону, модулируя экспрессию Ob-R [7, 16]. Поэтому механизмы регуляции функциональной активности моноцитов лептином в дозах, характерных для беременности, на фоне преобладающего влияния эстрадиола или прогестерона в разные фазы менструального цикла можно определенным образом экстраполировать для оценки эффектов гормона в разные trimestры беременности.

Цель настоящей работы — исследовать влияние лептина в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II—III триместрах беременности, на окислительную и фагоцитарную активность моноцитов у женщин в разные фазы менструального цикла *in vitro*.

Материалы и методы

В работе использовали суспензию мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (23—32 лет). Периферическую кровь забирали из кубитальной вены в фолликулярную (5—11-й день) и лютеиновую (22—27-й день) фазы менструального цикла. Мононуклеарные клетки получали центрифугированием в градиенте плотности фикоoll-верографина (1,077 г/см³). Полученную суспензию (1 · 10⁶ мл) после двойной отмывки раствором Хенкса инкубировали в течение часа при 37°C с лептином ("Sigma", США) в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II—III триместрах беременности, — 10 и 35 нг/мл соответственно [12].

Влияние лептина на окислительный потенциал оценивали по активности миелопероксидазы (МПО), секретируемой моноцитами, и по интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Регуляцию лептином фагоцитарной активности моноцитов определяли по поглощению частиц полистирольного латекса.

Определение активности МПО. Активность МПО в клеточных супернатантах тестировали спектрофотометрическим методом [1, 2]. Для этого 0,05 мл клеточного супернатанта помещали в лунки плоскостонного 96-луночного планшета, затем вносили 0,1 мл субстратной смеси, состоящей из 0,04% ортофенилендиамина и 0,014% H₂O₂ на фосфат-цитратном буфере (pH 5,0). Инкубировали 10 мин при комнатной температуре и добавляли 0,1 мл 10% H₂SO₄. Интенсивность оптической плотности фиксировалась в многоканальном спектрофотометре Anthos HMTL III ("Labtec Instruments", Австрия) при длине волны 492 нм. Результаты выражали в единицах оптической плотности (Е).

Оценка ЛЗХЛ. Влияние лептина на микробицидный потенциал оценивали по интенсивности ЛЗХЛ. В качестве стимулятора клеток использовали латекс (1,5 мкм; "ДиаМ", Россия). В пластиковую кювету прибора вносили 0,8 мл раствора, со-

Таблица 1

Влияние лептина на активность МПО моноцитов периферической крови женщин в разные фазы менструального цикла ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	МПО, Е	
	фолликулярная фаза ($n = 7$)	лютеиновая фаза ($n = 7$)
Контроль гормона	$0,32 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02$
Лептин (10 нг/мл)	$0,28 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$
Лептин (35 нг/мл)	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,02^*$

Примечание. Здесь и далее: * — непарный t -критерий Стьюдента, значения p представлены только для достоверных ($p < 0,05$) результатов.

державшего 110 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl, 2,5 мМ MgCl₂, 5 мМ глюкозы и $1 \cdot 10^{-4}$ М люминола (рН 7,4). После инкубации в течение 3–5 мин при 37°C и замера фонового свечения добавляли 0,1 мл клеточной суспензии ($1 \cdot 10^6$ /мл) и при непрерывном перемешивании измеряли интенсивность спонтанной ЛЗХЛ. Затем в кювету вносили 0,1 мл раствора, содержащего частицы латекса в концентрации $1 \cdot 10^7$ /мл и фиксировали интенсивность стимулированной ЛЗХЛ в течение 20 мин через каждые 5 мин. Анализ проводили на биOLUMинометре БЛМ-8703М ("Наука", Россия). Результаты выражали в имп/с/клетка.

Фагоцитарную активность моноцитов оценивали по поглощению частиц полистирольного латекса. Для этого к 0,1 мл фракционированных мононуклеаров ($1 \cdot 10^6$ /мл) добавляли 0,1 мл отмытой латексной суспензии в концентрации $1 \cdot 10^7$ /мл. Пробы инкубировали при 37°C в течение 20 мин, после чего содержимое пробирок перемешивали и готовили мазок, который фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому—Гимзе. Рассчитывали процент фагоцитоза — количество фагоцитов, захвативших объекты фагоцитоза, на 100 подсчитанных моноцитов, и фагоцитарный индекс — количество объектов фагоцитоза, которое в среднем приходится на одну фагоцитирующую клетку.

Статистический анализ результатов проводили с использованием непарного t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что биоцидное действие моноцитов, направленное на внеклеточную деструкцию патогенов, осуществляется за счет выброса активных форм кислорода, с последующей их трансформацией МПО в галогеноиды, экстрацеллюлярная окислительная активность моноцитов оценивалась как по продукции активных форм кислорода в ЛЗХЛ, так и по активности секретируемой МПО.

Установлено, что низкая доза лептина (10 нг/мл) разнонаправленно модулирует окислительный потенциал моноцитов в зависимости от фазы менструального цикла, в которую были получены клетки. В фолликулярную фазу гормон не влияет ни на активность МПО (табл. 1), ни на продукцию активных форм кислорода, фиксируемую в спонтанном и стимулированном латексом варианте ЛЗХЛ

(табл. 2), тогда как в лютеиновой фазе низкая доза лептина на окислительный потенциал моноцитов дает противоположный эффект. Гормон не влияет на активность МПО в супернатантах культур мононуклеарных фагоцитов и угнетает спонтанную и латекс-индуцированную продукцию активных форм кислорода фагоцитами на 15–20-й минуте инкубации.

Высокая доза гормона (35 нг/мл), напротив, дает однонаправленные эффекты на окислительный потенциал моноцитов, независимо от фазы цикла. Лептин угнетает активность МПО (см. табл. 1) и продукцию активных кислородных метаболитов в стимулированном латексом варианте ЛЗХЛ (см. табл. 2).

При изучении фагоцитарной активности установлено, что внесение низкой дозы лептина в культуры мононуклеарных фагоцитов, полученных от женщин в фолликулярной фазе менструального цикла, приводит к уменьшению количества фагоцитирующих клеток и угнетению их поглотительной способности (табл. 3). Высокая доза гормона не оказывает влияния на фагоцитоз моноцитов. В отношении моноцитов, полученных от женщин в лютеиновой фазе менструального цикла, установлено, что обе дозы лептина достоверно усиливают поглотительную активность моноцитов, не влияя на долю фагоцитирующих клеток.

Таким образом, в фолликулярную (эстрогендоминантную) фазу исследуемые дозы лептина разнонаправленно модулируют окислительную и фагоцитарную активность моноцитов. Низкая доза не влияет на окислительный потенциал моноцитов, при этом угнетает фагоцитарную активность клеток. Высокая доза гормона снижает активность

Таблица 2

Влияние лептина на показатели ЛЗХЛ моноцитов периферической крови женщин в разные фазы менструального цикла ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Фолликулярная фаза ($n = 7$), имп/с/клетка	Лютеиновая фаза ($n = 7$), имп/с/клетка
<i>Спонтанный вариант</i>		
Контроль гормона	$4,09 \pm 0,32$	$4,07 \pm 0,50$
Лептин (10 нг/мл)	$3,48 \pm 0,48$	$2,51 \pm 0,43^*$
Лептин (35 нг/мл)	$2,54 \pm 0,40^*$	$2,93 \pm 0,81$
<i>Стимулированный вариант, через 5 мин инкубации</i>		
Контроль гормона	$7,48 \pm 0,54$	$6,52 \pm 0,98$
Лептин (10 нг/мл)	$5,92 \pm 0,92$	$5,44 \pm 0,72$
Лептин (35 нг/мл)	$5,41 \pm 0,83^*$	$3,87 \pm 0,92$
<i>Стимулированный вариант, через 10 мин инкубации</i>		
Контроль гормона	$6,94 \pm 0,56$	$6,03 \pm 0,81$
Лептин (10 нг/мл)	$5,94 \pm 0,97$	$4,20 \pm 0,62$
Лептин (35 нг/мл)	$5,29 \pm 0,77$	$3,23 \pm 0,77^*$
<i>Стимулированный вариант, через 15 мин инкубации</i>		
Контроль гормона	$6,19 \pm 0,51$	$5,97 \pm 1,03$
Лептин (10 нг/мл)	$5,31 \pm 0,77$	$3,40 \pm 0,46^*$
Лептин (35 нг/мл)	$4,30 \pm 0,53^*$	$2,84 \pm 0,55^*$
<i>Стимулированный вариант, через 20 мин инкубации</i>		
Контроль гормона	$4,49 \pm 0,48$	$4,90 \pm 0,69$
Лептин (10 нг/мл)	$5,11 \pm 0,72$	$2,99 \pm 0,45^*$
Лептин (35 нг/мл)	$3,04 \pm 0,40^*$	$2,29 \pm 0,29^*$

Таблица 3

Влияние лептина на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови женщин в разные фазы менструального цикла ($M \pm m$)

Экспериментальное воздействие	Фолликулярная фаза ($n = 7$)		Лютеиновая фаза ($n = 7$)	
	процент фагоцитоза	фагоцитарный индекс	процент фагоцитоза	фагоцитарный индекс
Контроль	53,62 $\pm$ 2,65	3,36 $\pm$ 0,12	45,37 $\pm$ 2,56	2,43 $\pm$ 0,06
Лептин (10 нг/мл)	45,57 $\pm$ 0,83*	2,92 $\pm$ 0,15*	47,13 $\pm$ 1,71	2,81 $\pm$ 0,11*
Лептин (35 нг/мл)	55,73 $\pm$ 1,89	3,06 $\pm$ 0,12	51,83 $\pm$ 2,80	2,89 $\pm$ 0,07*

МПО и продукцию активных форм кислорода во внеклеточную среду, но не влияет на поглотительную функцию моноцитов. В лютеиновую (прогестерондоминантную) фазу исследуемые дозы лептина, напротив, сходным образом регулируют окислительный потенциал и фагоцитарную активность моноцитов. Гормон независимо от количества угнетает активность МПО и продукцию экстрацеллюлярных кислородных метаболитов, усиливая фагоцитоз моноцитов.

Принимая во внимание, что лептин является провоспалительным гормоном, он, теоретически, должен способствовать аборту. Однако этого не происходит, видимо, потому, что разнонаправленность эффектов изучаемых доз лептина, определяемая половыми стероидами, формирует тонкий баланс, обеспечивающий поддержание естественной резистентности организма матери и предупреждающий развитие антизиготных реакций при беременности. Стимуляция фагоцитарной активности моноцитов в лютеиновую фазу цикла может служить одним из необходимых факторов сохранения беременности, так как при помощи фагоцитоза утилизируются не только патогенные агенты, но и апоптотические клетки, избыточное накопление которых в фетоплацентарной зоне может иметь негативные последствия для плода. Усиление окислительных процессов в этот период, вероятно, связано с внутриклеточной деструкцией объектов фагоцитоза.

Лептин дифференцированно модулирует экстрацеллюлярную продукцию активных форм кислорода и фагоцитарную активность моноцитов у женщин в зависимости от того, в какую фазу цикла были получены клетки. В разные фазы менструального цикла соотношение половых стероидных гормонов и/или уровень гипоталамических гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин), по-видимому, за счет модуляции уровня экспрессии Ob-R, формируют разную чувствительность моноцитов к лептину, что способствует успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки и последующей плацентации.

Выводы

1. Лептин в исследуемых дозах (10 и 35 нг/мл) угнетает продукцию активных форм кислорода интактными моноцитами женщин и в высокой дозе (35 нг/мл) снижает активность секреторной МПО

независимо от того, в какую фазу менструального цикла получены клетки.

2. В моноцитах, полученных от женщин в фолликулярной фазе менструального цикла, лептин в низкой дозе (10 нг/мл) угнетает процессы фагоцитоза, а в высокой — продукцию активных форм кислорода в индуцированном варианте ЛЗХЛ.

3. В моноцитах лютеиновой фазы лептин оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность, но существенно снижает индуцированную экстрацеллюлярную продукцию активных кислородных метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакеев М. М., Саидов М. З., Бутаков А. А. // Иммунология. — 1991. — № 1. — С. 15.
2. Практикум по иммунологии: Учебник / Кондратьева И. А., Ярилин А. А., Егорова С. Г. и др.; Под ред. И. А. Кондратьевой, А. А. Ярилина. — М., 2004.
3. Шириев С. В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999.
4. Шириев С. В., Орлова Е. Г. // Биохимия. — 2005. — Т. 70, вып. 8. — С. 1021—1029.
5. Abrahams V. M., Kim Y. M., Straszeowski S. L. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004. — Vol. 51, N 4. — P. 275—282.
6. Bancheau J., Steinman R. M. // Nature. — 1998. — Vol. 392. — P. 245—252.
7. Chan J. L., Blüher S., Yiannakouris N. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2105—2112.
8. Dixit V. D., Mielenz M., Taub D. D., Parvizi N. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144. — P. 5595—5603.
9. Fantuzzi G. // J. Allergy. — 2005. — Vol. 115, N 5. — P. 911—919.
10. Flier J. S., Maratos-Flier E. // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 437—440.
11. Fong T. M., Huang R. R., Tota M. R. et al. // Mol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 53. — P. 234—240.
12. Hardie L., Trayhurn P., Abramovich D., Fowler P. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47. — P. 101—106.
13. Hunt J. S., Robertson S. A. // J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 32, N 1. — P. 1—25.
14. Otero M., Gomez Reino J. J., Gualillo O. // Arthr. and Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 404—409.
15. Rissoan M. C., Soumelis V., Kadoski N. // Science. — 1999. — Vol. 283. — P. 1183—1185.
16. Rocha M., Bing C., Williams G., Puerta M. // J. Nutr. Biochem. — 2004. — Vol. 15. — P. 328—334.
17. Sarraf P., Frederick R. C., Turner E. M. et al. // J. Exp. Med. — 1997. — Vol. 185. — P. 171—175.
18. Wauters M., Considine R. V., Van Gaal L. F. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 293—311.
19. Wegmann T. G. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1987. — Vol. 15, N 2. — P. 67—70.
20. Zarkesh-Esfahani H., Pockley A. G., Metcalfe R. A. et al. // J. Immunol. — 2001. — Vol. 167. — P. 4593—4599.

Поступила 08.09.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.316-008.84:577.175.624]-055.1-074

Н. П. Гончаров¹, Г. В. Кация¹, А. Д. Добрачева¹, А. Н. Нижник¹, Г. С. Колесникова¹, В. Хербст², Ю. Вестерманн²**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЩЕГО ТЕСТОСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ И СВОБОДНОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ТЕСТОСТЕРОНА В СЛЮНЕ У МУЖЧИН**¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва; ²IBL GmbH, Гамбург

Цель настоящего исследования — доказать, что концентрация свободного тестостерона (сТ) в слюне хорошо коррелирует с концентрацией несвязанного тестостерона в сыворотке мужчин. Опубликованные к настоящему времени статьи демонстрируют, что результаты измерения, особенно автоматическими системами, не корректны. Новый люминесцентный иммуноанализ (ЛИА) введен в настоящее время в практику. Высокая аналитическая (6,2 пмоль/л) и функциональная (17,3 пмоль/л) чувствительность позволяет количественно определить очень низкие концентрации в слюне. Концентрация сТ в слюне у здоровых мужчин утром была 369 пмоль/л (медиана) с разбросом 263—544 пмоль/л, что статистически значительно выше, чем у мужчин с андрогенным дефицитом — 215 пмоль/л (медиана) с разбросом 51—249 пмоль/л. Повторное определение сТ в слюне (1 раз в 1 нед в течение 5 нед) показало высокую стабильность результатов во времени с коэффициентом вариации 9% (разброс 5—23%). В этом исследовании мы показали, что сТ в утренней порции слюны хорошо коррелирует с вычисленным сТ в крови и у здоровых мужчин ($R = 0,754$, $p = 0,001$), и у пациентов с андрогенным дефицитом ($R = 0,889$, $p = 0,0001$).

Ключевые слова: общий тестостерон, свободный биологически активный тестостерон, слюна.

The study was undertaken to provide evidence that the salivary concentration of free testosterone (FT) well correlates with the serum level of unbound testosterone in men. Recent articles demonstrate that the results obtained by the use of especially automatic systems are incorrect. A new luminescence enzyme immunoassay has been now put into practice. Its high analytical (6.2 pmol/l) and functional (17.3 pmol/l) sensitivities allow the quantification of minor salivary concentrations. In healthy males, the morning salivary concentration was 369 pl/lmo (median) with a range of 263-544 pmol/l, which is statistically higher than that in males with androgen deficiency (215 pl/lmo (median) with a range of 51-249 pmol/l. Once-weekly remeasurement of salivary FT during 5 weeks showed the high stability of results over time with a variation coefficient of 9% (range 5-23%).

The study indicated that FT in the morning salivary sample well correlates with the calculated FR in the blood of both healthy males ($R = 0.754$; $p = 0.001$) and patients with androgen deficiency ($R = 0.889$; $p = 0.0001$).

Key words: total testosterone, free biologically active testosterone, saliva.

Проблема андрогенного дефицита, включая возрастную гипогонадизм, широко распространенный у мужчин старше 50 лет, привлекает в последнее время большое внимание исследователей. Андрогенный дефицит не имеет строго специфичных симптомов, поэтому объективным критерием данного синдрома являются сниженный уровень циркулирующего общего тестостерона (оТ) — менее 11—12 нмоль/л — и понижение продукции сперматозоидов. Снижение уровня оТ регистрируется у 7% мужчин в возрасте 40—60 лет и у 21% мужчин 60—80 лет. Возрастной дефицит тестостерона может быть обусловлен нарушением как гипоталамо-гипофизарного звена, так и непосредственно секреторной функции клеток Лейдига [12].

Тестостерон циркулирует в крови в комплексе со специфическим транспортным глобулином (СССГ) — 44—65% и неспецифическим белком альбумином — 35—50%, который имеет низкую аффинность, но большую емкость за счет высокой концентрации в крови. И только 1—2% тестостерона циркулирует в крови в свободном виде. Константа ассоциации тестостерона, связанная с СССР, высокая (10^9 л/моль), тогда как с альбумином она намного ниже ($3,6 \cdot 10^4$ л/моль). Приведенные параметры детерминируют и скорость диссоциации тестостерона с СССР — около 20 с, а с альбумином — около 1 с, что определяет его биодоступность к тканям-мишеням при прохождении че-

рез стенку капилляра. Свободный тестостерон (сТ) и связанный с альбумином тестостерон обозначают как биологически активную форму гормона.

Вопрос о биологической роли комплекса тестостерона с СССР остается открытым, большинство исследователей рассматривают его как буферную систему, препятствующую быстрой деградации тестостерона в печени, а некоторые авторы допускают его биологическое негеномное действие через мембранные рецепторы клетки [7].

Начиная с конца 60-х годов прошлого века основным методом определения оТ в сыворотке стал радиоиммунологический анализ (РИА) с предварительной экстракцией его этиловым эфиром. Он принципиально изменил возможности диагностики различных форм андрогенного дефицита. Однако использование радиоактивной метки в методах РИА создавало целый ряд проблем для гормональных лабораторий.

Наиболее популярной альтернативой РИА стало развитие иммуноферментного анализа (ИФА), где в качестве меченого компонента используется пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза и др., флюоресцентных методов (меченый компонент европий), метода усиленной люминесценции (меченый компонент люминол или акридин).

Проведенные в последнее время сравнения способов определения тестостерона в сыворотке крови: с помощью автоматизированных систем и референсного метода, каким является масс-спектро-

метрия, показали наличие систематической ошибки как в сторону завышения (в большинстве случаев), так и в сторону занижения содержания определяемого тестостерона [10, 14]. Аналогичные результаты были получены при сравнении четырех автоматизированных систем со стандартизованным РИА [1]. Неприемлемое завышение результатов было получено при определении концентрации оТ ниже 10 нмоль/л. В результате принципиально снижается процент выявления истинного дефицита андрогенов, которое требует назначения заместительной терапии препаратами тестостерона.

Как подчеркивалось выше, наиболее оптимальным маркером андрогенного статуса является свободная биологически активная форма тестостерона. Однако прямое определение сТ в крови сопряжено с определенными технологическими трудностями. Поэтому мы обратились к альтернативной биологической жидкости — слюне, куда поступает только сТ.

Слюна как биологическая жидкость привлекла внимание исследователей почти 50 лет назад, так как в слюнной проток проникают соединения только с низким молекулярной массой, к которым относится и тестостерон, не связанный с альбумином и специфическим глобулином. Концентрация жирорастворимых свободных стероидов, таких как тестостерон, не зависит от скорости выделения слюны и практически равна уровню несвязанной формы стероида в сыворотке крови [9]. Если измерить адекватными методами концентрацию сТ, который доступен тканям-мишеням и оказывает свое биологическое действие в этой форме, то уровень сТ в слюне мог бы стать идеальным маркером для определения андрогенного статуса, как у мужчин, так и у женщин. Сбор слюны прост, не инвазивен и имеет больших преимуществ перед традиционными методами определения стероидов в венозной крови, взятие которой требует квалифицированного персонала и само по себе является добавочным стрессорным фактором, способным исказить показатели гормональных параметров.

Однако РИА-методы в то время были недостаточно чувствительны и не могли определить низкие концентрации свободных стероидов в слюне. Для анализа требовались большие объемы слюны (до 3 мл), после сбора слюны следовала неприятная процедура экстракции диэтиловым эфиром, который является огне- и взрывоопасным растворителем. В результате такую технологию было сложно адаптировать для клинической диагностики в биохимических лабораториях.

Диагностические наборы для прямого измерения свободных стероидов, в особенности для тестостерона в крови, пока не пригодны для диагностического исследования и могут использоваться лишь в научных целях [8, 13]. Как известно, группой А. Vermeulen [13] выведена формула для расчета концентрации сТ на основе определения оТ и СССГ в крови. В этом случае корректное определение концентрации сТ в крови основано на четком знании истинной концентрации оТ. Реально это непростая проблема, так как современные автоматизированные технологии для измерения оТ дают совершенно разные результаты [1, 10, 14].

Кроме того, требуется также оптимальный метод для определения СССГ, что значительно повышает стоимость вычисления концентрации сТ.

Лишь появление новой современной технологии иммуноанализа, основанной на усиленной хемилюминесценции [2], сочетающей ультрачувствительность и высокую специфичность, позволило определять свободные, не связанные с белками стероидные гормоны в очень малых объемах слюны прямым методом (без экстракции). Высокая аналитическая (6,2 пмоль/л) и функциональная (17,3 пмоль/л) чувствительность позволяет количественно определять очень низкие концентрации тестостерона в слюне, что особенно важно для женщин и детей.

Цель настоящего исследования — доказать, что концентрация сТ в слюне хорошо коррелирует и отражает концентрацию несвязанного тестостерона в крови, а кроме того, является дополнительным существенным диагностическим критерием для определения андрогенного статуса мужчин.

Материалы и методы

Пациенты. Были обследованы следующие группы мужчин:

1. Добровольцы-мужчины ($n = 16$) в возрасте от 21 года до 50 лет (медиана 30 лет). В этой группе 12 человек собирали по 9 образцов слюны (3 утром, 3 днем и 3 вечером), согласно протоколу, чтобы определить суточную динамику тестостерона в слюне. 4 человека собирали только 3 утренних порции слюны. Все исследуемые в этой группе добровольцы были клинически здоровыми.

2. Добровольцы-мужчины ($n = 15$) в возрасте 38–55 лет (медиана 48 лет). Слюну собирали 1 раз в 1 нед в течение 5 нед. Эта группа была стандартизована: по профессии, физическому и эмоциональному статусу, режиму дня (время подъема, характер диеты и т. д.).

3. Больные мужчины ($n = 14$) с различными формами андрогенной недостаточности в возрасте от 22 до 68 лет (медиана 29,5 года). 10 пациентов собирали слюну 9 раз в день и 4 пациента — только 3 утренние порции слюны.

4. 1 пациент — транссексуал (женщина → мужчина), сбор слюны осуществлялся 1 раз в день утром до и после внутримышечного введения сустанона.

Процедура сбора слюны. Чтобы исследовать колебания концентрации тестостерона, 3 порции слюны собирали в течение 1 ч трижды в день по следующей схеме:

образец 1 — в 8.30 ч, образец 2 — в 9.00 ч, образец 3 — в 9.30 ч, образец 4 — в 15.30 ч, образец 5 — в 16.00 ч, образец 6 — в 16.30 ч, образец 7 — в 22.00 ч, образец 8 — в 22.30 ч, образец 9 — в 23.00 ч.

Наш опыт показал, что правильный сбор слюны — ключевой момент в достижении точных и воспроизводимых результатов измерения сТ, поэтому мы разработали детальную процедуру сбора слюны. Образцы слюны собирали в специальные контейнеры (SaliCaps®, IBL) со специальной трубкой, изготовленной из материала, который не сорбирует

Таблица 1

Гормональная характеристика исследуемых групп (медиана и 10/90 перцентили)

Группа	n	Средний возраст, годы	оТ, нмоль/л	СССГ, нмоль/л	всТ, пмоль/л
Здоровые мужчины	31	38 (от 25 до 52)	18,8 (12,4—26,1)	36,1 (21—54)	374 (225—544)
Мужчины с андрогенным дефицитом	14	35 (от 21 до 54)	6,7 (1,2—10,8)	33,0 (14,7—104,1)	135 (9,3—215)
<i>p</i>		0,2242	0,0000	0,3958	0,0000

стероиды. Сбор осуществляли не менее чем через 30 мин после еды, питья, чистки зубов или жевания жвачки. Требовалось примерно 2 мин, чтобы собрать необходимое количество слюны (0,6—0,8 мл). Образцы с небольшим окрашиванием из-за контаминации кровью были отбракованы. Все образцы помечали специальным маркером (имя пациента, дата, время). Собранная слюна могла храниться до 5 дней при 20°C, 10 дней при 2—8°C и 6 мес и более при -20°C. сТ измеряли в 50 мкл слюны в дубликатах.

Приводили некоторые приемы для быстрого и простого сбора слюны:

- при сборе слюны не рекомендуется делать перерыв и удалять трубочку изо рта и/или из пробирки;

- собрать слюну становится легче, если вы слегка сжимаете зубами верхний конец трубочки;

- рекомендуется собирать слюну перед зеркалом, чтобы контролировать процесс наполнения пробирки.

Процедура сбора крови. Образцы крови собирали между 8.00 и 10.00 ч утра в день сбора слюны. Образцы сыворотки хранили при -20°C в двух аликвотах до измерения в них содержания оТ и СССРГ.

Уровень сТ определяли методом люминесцентного иммуноанализа (ЛИА) (фирма IBL-Гамбург, Германия), основанным на принципе конкурентного связывания. Регистрацию люминесцентного сигнала проводили на мультианализаторе "Victor" (фирма "Wallac", Финляндия).

Уровень оТ в образцах крови определяли методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros Eci ("Ortho-Clinical Diagnostics, J&J", Великобритания).

Содержание СССРГ определяли методом отсроченной по времени флуоресценции с помощью автоматизированной системы Autodelphia (фирма "Wallac", Финляндия).

Концентрацию сТ в крови вычисляли с помощью математической формулы, использующей показатели в крови оТ и СССРГ и описанной в работе A. Vermeulen и соавт. [13].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica, StatSoft, Inc. (1999). Результаты представлены в виде медианы и 10/90-перцентилей. Для выявления значимости различий между сравниваемыми параметрами использовали тест Манна—Уитни. Для оценки связи между различными показателями применяли ранговый тест Спирмена и линейный регрессионный анализ. Различия $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение

Концентрация оТ, уровень СССРГ, вычисленный сТ (всТ) в крови и средний возраст здоровых мужчин представлены в табл. 1. Обнаружено, что сопоставимые по возрасту здоровые мужчины и мужчины с андрогенным дефицитом имели схожий уровень СССРГ (медиана была равна соответственно 36,1 и 33 нмоль/л). Однако уровень оТ оказался значительно выше в группе здоровых мужчин (18,8 и 6,7 нмоль/л). Концентрация всТ в крови у здоровых мужчин также была в 3 раза выше, чем у пациентов с андрогенным дефицитом (374 и 135 пмоль/л).

Средние уровни сТ в утренних, дневных и вечерних образцах слюны приведены в табл. 2.

Концентрация тестостерона в слюне у здоровых мужчин (по 3 утренних образца от каждого, всего 36 образцов) была 380 пмоль/л (270—544 пмоль/л). Средняя концентрация днем и вечером — соответственно 80 ± 15 и $71 \pm 21\%$ от утренней концентрации (рис. 1).

В отличие от здоровых мужчин у больных суточная динамика сТ в слюне менее выражена. Концентрация сТ утром и днем практически не различалась, статистически значимое различие было обнаружено только вечером — $68 \pm 29\%$ от утреннего уровня (рис. 2).

Концентрации сТ в слюне и всТ в крови у здоровых мужчин практически не различались: 380 пмоль/л (270—544 пмоль/л) и 374 пмоль/л (225—544 пмоль/л; $p = 0,111$) (рис. 3), тогда как у паци-

Таблица 2

Суточная динамика сТ в слюне (в пмоль/л) у здоровых мужчин и мужчин с андрогенным дефицитом (медиана и 10/90 перцентили)

Группа	Время сбора слюны, ч								
	8.30	9.00	9.30	15.30	15.00	16.00	22.00	22.30	23.00
Здоровые мужчины	371 (260—562)	364 (277—531)	374 (263—541)	329 (208—440)	322 (225—502)	288 (225—440)	212 (146—423)	295 (222—430)	343 (164—475)
Мужчины с андрогенным дефицитом	205 (76—250)	209 (36—267)	218 (52—302)	240 (35—416)	201 (21—319)	169 (51—347)	131 (45—364)	157 (66—305)	145 (42—316)
<i>p</i>	0,0000	0,0000	0,0000	0,0926	0,0147	0,0037	0,0083	0,0019	0,0056

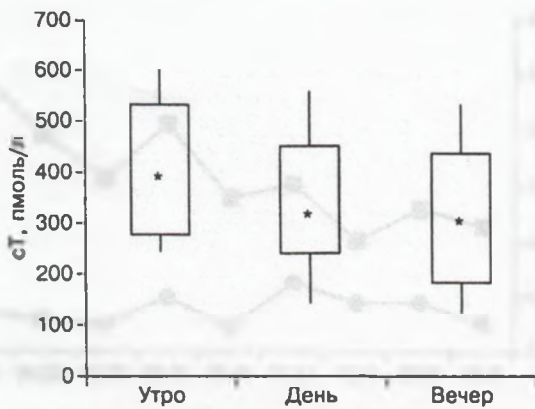


Рис. 1. Суточная динамика сТ в слюне у здоровых мужчин (* — медиана, достоверность разницы: между утром и вечером $p = 0,0012$, между днем и вечером $p = 0,0006$).

ентов с андрогенным дефицитом концентрация сТ часто отличалась от вСт в крови. Медиана сТ в 3 утренних образцах слюны была выше (215 пмоль/л, от 55 до 249 пмоль/л), чем вСт в крови, — 135 пмоль/л (от 9,3 до 215 пмоль/л) (рис. 4).

У пациентов с андрогенным дефицитом, имеющих очень низкий уровень оТ в крови, выявлены значительные различия между содержанием сТ в слюне и вСт в крови:

- Пациент К4д с раком простаты, после двусторонней гонадэктомии. Концентрация оТ в крови 0,2 нмоль/л, уровень СССГ 162 нмоль/л. При таком высоком уровне СССГ уровень вСт в крови составлял 0,5% от концентрации оТ в крови, тогда как содержание сТ в слюне составляло 15% от оТ в крови.

- Пациент Ш6д с первичным гипогонадизмом. Концентрация оТ в крови 1,2 нмоль/л, уровень СССГ 104 нмоль/л. Уровень вСт в крови составлял 0,8% от оТ в крови, тогда как сТ в слюне — более 8% от оТ в крови.

- Пациент Ш2д с гипергонадотропным гипогонадизмом. Концентрация оТ в крови 1,4 нмоль/л, уровень СССГ 35 нмоль/л. Уровень вСт в крови 1,7% от оТ в крови, содержание сТ в слюне — 4% от оТ в крови.

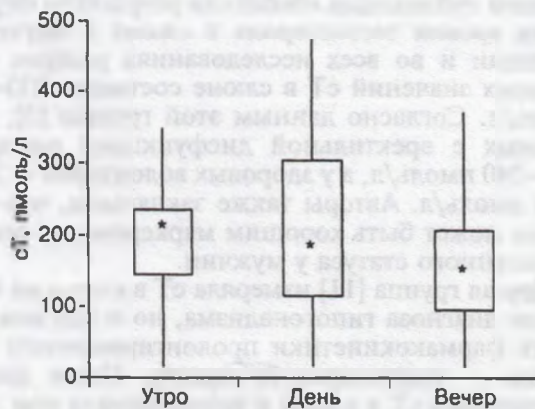


Рис. 2. Суточная динамика сТ в слюне больных мужчин с андрогенным дефицитом (* — медиана, достоверность разницы: между утром и вечером $p = 0,583$, между днем и вечером $p = 0,0006$).

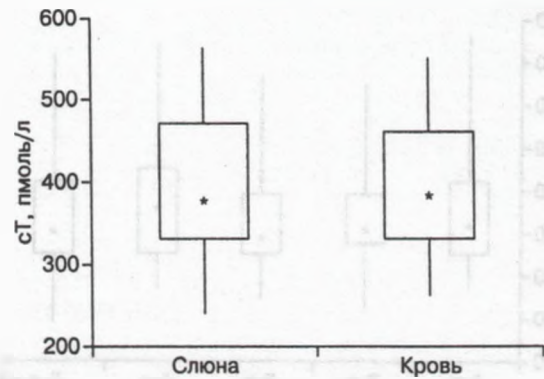


Рис. 3. Средний уровень сТ в слюне утром и вСт в крови у здоровых мужчин (* — медиана, достоверность разницы $p = 0,605$).

Однако, несмотря на вышеперечисленные расхождения между абсолютными концентрациями сТ в слюне и крови, между этими двумя показателями обнаружена корреляция (коэффициент регрессии 0,889, $p = 0,0000$), а диагностическая значимость определения сТ в слюне в группе пациентов с андрогенным дефицитом достигала 100%.

Чтобы изучить воспроизводимость концентрации сТ в слюне во времени, мы собирали слюну в группе здоровых мужчин в течение 5 нед (1 раз в 1 нед утром). В начале исследования (1-я нед) концентрация сТ у обследуемых была в пределах 180—745 пмоль/л. Последующие определения тестостерона (2—5-я нед) показали высокую воспроизводимость результатов (коэффициент вариации 9% — от 5 до 23%) (рис. 5). На рис. 6 представлены примеры индивидуальной динамики у 4 мужчин данной группы: 2 — с уровнем ниже медианы (медиана 374 пмоль/л) и 2 — выше медианы.

Следующий важный аспект — мониторинг заместительной терапии андрогенами по уровню сТ в слюне. Мы проводили мониторинг сТ в слюне у транссексуала (женщина → мужчина) после лечения сустаномом. До лечения уровень оТ и вСт в крови был очень низок (соответственно 3,9 нмоль/л и 42,3 пмоль/л). Через 1 нед после инъекции сус-

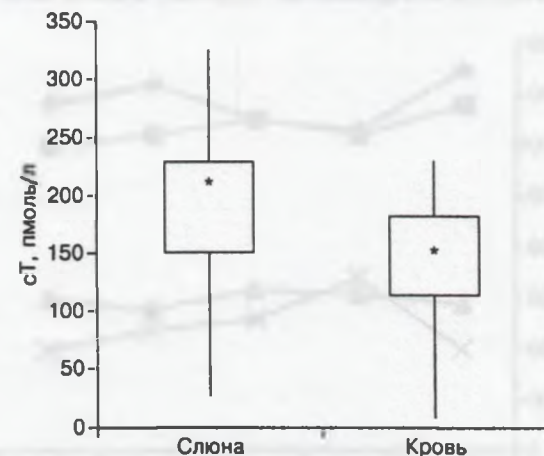


Рис. 4. Средний уровень утреннего сТ в слюне и вСт в крови у пациентов с андрогенным дефицитом (* — медиана, достоверность разницы $p = 0,061$).

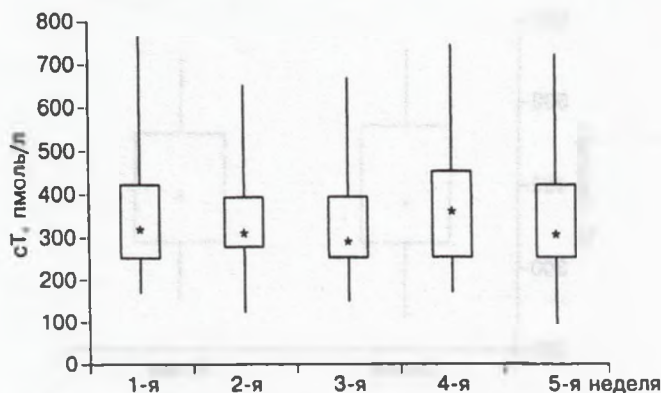


Рис. 5. Повторяемость измерения сТ в слюне в течение 5 нед (1 образец в 1 нед) у здоровых мужчин (* — медиана, коэффициент вариации 9%).

танона уровень оТ в крови вырос на 29%, концентрация сТ в крови — на 140%, тогда как содержание сТ в слюне возросло утром на 275% и вечером на 527% (рис. 7).

Таким образом, можно сделать заключение, что мониторинг заместительной терапии андрогенами более адекватен при определении сТ в слюне с помощью ЛИА-технологии. С этим методом достаточно просто изучать фармакокинетику в каждом отдельном случае с тем, чтобы подбирать оптимальную дозу препарата и пути его введения.

В настоящее время для обозначения биологической андрогенной активности часто используется термин "андрогенный статус пациента", основанный на определении оТ. С клинической и научной точки зрения, этот термин неудачен. Измерение оТ в сыворотке прямым безэкстракционным методом показало значительные количественные различия при использовании современных иммуноферментных технологий [4, 10, 15]. Все тестируемые методы по сравнению с "золотым стандартом" — газовой хроматографией в сочетании с масс-спектрометрией имеют значительный сдвиг в сторону завышения результатов, особенно при измерении низкого уровня тестостерона, т. е. ниже 12 нмоль/л. Ни один из методов (за исключением РИА с преаналитической экстракцией) не может обеспечить точ-

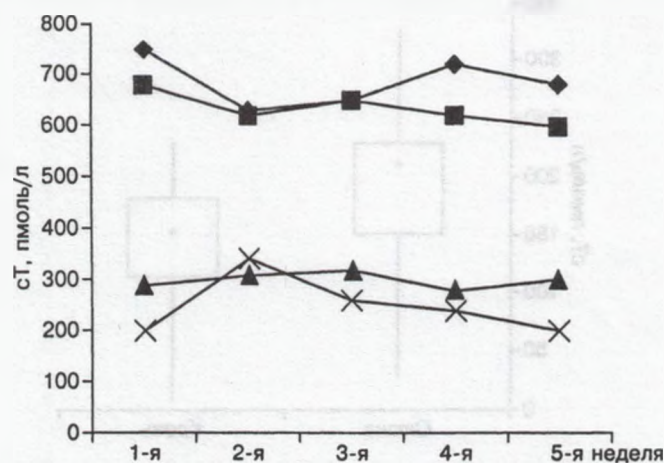


Рис. 6. Индивидуальные вариации уровня сТ у 4 здоровых мужчин в течение 5 нед (1 образец в 1 нед).

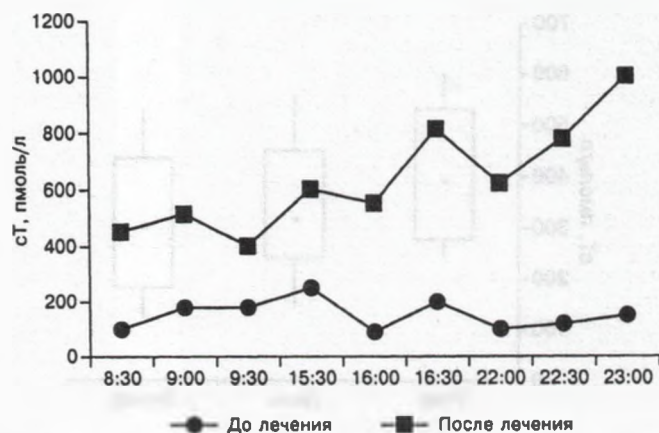


Рис. 7. Динамика сТ в слюне у транссексуала до и через 1 нед после введения сустанона.

ное количественное определение уровня тестостерона в диапазоне низких концентраций как у здоровых мужчин, так и у пациентов с андрогенным дефицитом.

Уровень тестостерона в слюне хорошо коррелирует с несвязанным тестостероном в крови. Поскольку именно свободная фракция тестостерона обладает биологической активностью, тестостерон в слюне является более адекватным индикатором биологической активности стероида, чем оТ в сыворотке, особенно в условиях изменения связывающей способности СССГ. Техника сбора проста, неинвазивна и не травмирует пациента, поэтому возможны частый сбор слюны и пересылка ее почтой [6]. С введением в практику очень чувствительной и специфичной ЛИА-технологии анализа он превращается в метод выбора для научных исследований, клинической диагностики, мониторинга и лечения гонадальной дисфункции, включая изучение фармакокинетики производных тестостерона при заместительной терапии.

Разброс нормальных значений сТ у здоровых мужчин в утренних образцах, полученный в данной работе, согласуется с таковым, описанным ранее [5], полученным после экстракции и хроматографического разделения с использованием высоко-специфической антисыворотки. Авторы вышеназванной публикации обобщили результаты определения уровня тестостерона в слюне 8 научными группами и во всех исследованиях разброс нормальных значений сТ в слюне составлял 233–314 пмоль/л. Согласно данным этой группы [3], сТ у больных с эректильной дисфункцией составлял 198–240 пмоль/л, а у здоровых волонтеров — 200–1000 пмоль/л. Авторы также заключили, что сТ в слюне может быть хорошим маркером для оценки андрогенного статуса у мужчин.

Другая группа [11] измеряла сТ в слюне не только для диагноза гипогонадизма, но и для мониторинга фармакокинетики пролонгированного андрогена — тестостерон-буциклата. Наши данные определения сТ в слюне у транссексуала при лечении его сустанона подтвердили такую возможность.

В нашем исследовании мы также определили концентрацию слюнного тестостерона у здоровых

мужчин в течение 5 нед. Было показано, что изменения концентрации сТ в слюне незначительны (коэффициент вариации 9%, разброс 5–23%), но имеют индивидуальные количественные различия.

Таким образом, с введением в практику очень чувствительной и специфичной ЛИА-технологии концентрация тестостерона в слюне может широко использоваться как объективный и адекватный гормональный критерий в диагностике различных форм гипогонадизма у мужчин, а его определение ЛИА-методом может служить методом выбора для целого ряда научных исследований, мониторинга и лечения гонадальных дисфункций, включая изучение фармакокинетики производных тестостерона при заместительной терапии.

Выводы

1. Концентрация тестостерона в слюне у мужчин, определенная методом усиленной хемилюминесценции, полностью отражает уровень сТ с белками в крови.

2. Концентрация сТ в слюне является адекватным маркером выявления андрогенного дефицита у пациентов.

3. Высокая чувствительность и специфичность ЛИА-метода в сочетании с неинвазивностью и простотой получения слюны позволяют рекомен-

довать его для широкого использования в диагностической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров Н. П., Кацыя Г. В., Колесникова Г. С. и др. // Пробл. эндокринол. — 2005. — № 6. — С. 31–37.
2. Aldrecht S., Zimmermann T., Brandl H. et al. // J. Lab. Med. — 1997. — Vol. 21. — P. 191–204.
3. Corradi G., Szathmari M. // Orv. Hetil. — 1998. — Vol. 139, N 54. — P. 2021–2024.
4. Goncharov N., Katsya G., Dobracheva A. et al. // The Aging Male. — 2005. — Vol. 8, N 3–4. — P. 194–202.
5. Lac G., Lac N., Robert A. // Arch. Int. Physiol. Biochem. Biophys. — 1993. — Vol. 101, N 5. — P. 257–262.
6. Matsumoto A. M., Bremner W. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 520–524.
7. Rosner W. et al. // J. Steroid. Biochem. Mol. — 1999. — Vol. 69. — P. 781–785.
8. Rosner W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2903–2905.
9. Schurmeyer T., Nieschlag E. // Immunoassay of Steroids in Saliva. — Cardiff, Wales, 1982. — P. 202–209.
10. Taieb J., Majian B., Millot F. et al. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49, N 8. — P. 1381–1395.
11. Tschop M., Behre H. M., Nieschlag E. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 1998. — Vol. 36, N 4. — P. 223–230.
12. Vermeulen A., Kaufman J. M. // Horm. Res. — 1995. — Vol. 43. — P. 25–28.
13. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufmann J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3666–3672.
14. Wang C., Catlin D. H., Demers L. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 534–543.

Поступила 22.09.06

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-06:616.1].036.8

М. В. Шестакова, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова

АПИДРА — НОВЫЙ АНАЛОГ ИНСУЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ, насчитывается более 150 млн больных СД и ежегодно их число увеличивается примерно на 10%. В настоящий момент в России состоит на учете у эндокринологов около 2,5 млн пациентов, страдающих СД. Однако реальная цифра, учитывающая невыявленных больных, по крайней мере в 2–3 раза больше, т. е. около 5% населения страны страдает СД.

Особая медицинская и социальная значимость СД заключается в ранней инвалидизации и смертности, обусловленных сосудистыми осложнениями, которые представлены микроангиопатиями (нефропатия, ретинопатия) и макроангиопатиями (инфаркт миокарда, инфаркт мозга, гангрена нижних конечностей). В то же время в тех странах, которые достигли значительных успехов в борьбе с сосудистыми осложнениями СД, отмечается тен-

денция к увеличению продолжительности жизни больных.

Для достижения целевых показателей гликемии как основной меры профилактики сосудистых осложнений больные СД 1-го типа нуждаются в пожизненном введении инсулина в режиме, позволяющем нивелировать гликемию как натощак, так и после еды. Для этого созданы оптимальные схемы инсулинотерапии, которые обязательно включают инсулин короткого действия (с основным приемом пищи) и инсулин средней продолжительности или длительного действия в качестве базального. Такой режим введения позволяет максимально приблизить суточные колебания вводимого инсулина к естественному ритму секреции инсулина у здоровых людей.

У лиц без СД существует четкий механизм секреции инсулина, адекватный пищевому стимулу и быстрый по времени ответа, нагрузка глюкозой

приводит к немедленной секреции инсулина, которая достигает максимального значения в течение 10 мин, затем следует 2-я фаза, в которой максимум достигается приблизительно через 20 мин. У больных СД 2-го типа возникают серьезные нарушения в секреции инсулина. Частично или полностью отсутствует ранняя фаза выброса инсулина (инсулиновый ответ замедленный и/или недостаточный), 2-я фаза сохранена или нарушена в зависимости от тяжести заболевания, что приводит к драматическим последствиям.

У больных СД 2-го типа под влиянием хронической гипергликемии в 2—4 раза чаще развиваются сердечно-сосудистые заболевания, чем в общей популяции. Даже на стадии нарушения толерантности к глюкозе у них отмечается прогрессирование атеросклероза коронарных сосудов. Повышение уровня сахара в крови является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в тех случаях, когда гипергликемия сочетается с другими метаболическими нарушениями, такими как гиперлипидемия, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, курение.

Главным патогенетическим фактором в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений, коронарного, церебрального атеросклероза, атеросклероза других сосудистых регионов у больных СД 2-го типа является гипергликемия. В настоящее время жесткий контроль гликемии рассматривается как ведущая лечебная стратегия в профилактике развития и прогрессирования сосудистых осложнений. Результаты исследования UKPDS (1998 г.) показали, что интенсивный контроль гликемии достоверно снижает частоту микрососудистых осложнений. Столь значимых результатов по профилактике макрососудистых осложнений не получено. Предполагается, что отсутствие статистически значимого снижения макрососудистых осложнений в рамках UKPDS обусловлено недостатком внимания к коррекции постпрандиальной гипергликемии. В дальнейшем было установлено, что именно гипергликемия после приема пищи, или постпрандиальная гипергликемия, тесно ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Инсулин ультракороткого действия — максимально эффективная коррекция постпрандиальной гипергликемии

Достижение компенсации углеводного обмена целесообразно осуществлять в комплексе мероприятий, включающих диету, физические нагрузки и сахароснижающую терапию. Важнейшим залогом успешной терапии СД 2-го типа являются сбалансированная диета и адекватные физические нагрузки.

Тесная связь между постпрандиальной гипергликемией и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью ставит перед клиницистами 2 задачи — обязательное мониторирование постпрандиальной гликемии (через 2 ч после еды), использование с целью коррекции гликемии средств прандиальной регуляции.

В последние годы показания к инсулинотерапии у больных СД 2-го типа значительно расшири-

лись. В инсулинотерапии, по самым скромным подсчетам, нуждаются около 50% больных СД 2-го типа, на деле же инсулин в нашей стране получают не более 10—15% пациентов. Традиционными показаниями к началу инсулинотерапии у больных СД 2-го типа являются острые осложнения СД, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекции, беременность. В последнее время врачи все чаще и обоснованно применяют инсулинотерапию для снятия глюкозотоксичности и восстановления секреторной функции β -клеток при умеренной хронической гипергликемии.

К положительным эффектам инсулинотерапии у больных СД 2-го типа следует относить такие наиболее значимые, как:

- снижение гликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии,
- снижение глюконеогенеза и продукции глюкозы печенью,
- стимуляция антиатерогенных изменений в профиле липопротеинов.

До недавнего времени самым эффективным прандиальным регулятором являлся инсулин короткого действия. Подкожное введение его препаратов перед принятием пищи позволяет предупредить резкий подъем уровня глюкозы. В настоящее время в связи с созданием инсулинов ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глулизин) наступила новая эра — максимальной коррекции постпрандиальной гликемии.

Инсулин глулизин (апидра, "Санова Авентис") — последний из внедренных в клиническую практику аналогов, производится с использованием рекомбинантной технологии и представляет собой полипептид, состоящий из двух цепей. В отличие от эндогенного человеческого инсулина у глулизина в положении В3 последовательность аспарагина замещена лизином, а в положении В29 — лизинглутаминовой кислотой. Как и его предшественники, глулизин обладает фармакологическими преимуществами перед обычными человеческими инсулинами короткого действия: начало действия через 5—15 мин после введения, пик концентрации через 1—2 ч, продолжительность действия 3—4 ч.

Разница в скорости начала действия инсулинов короткого и ультракороткого действия объясняется сниженной способностью последних к образованию димеров и гексамеров, в связи с чем большинство молекул аналогов начинают всасываться из подкожной клетчатки в виде мономеров, что создает необходимые концентрации для эффективного биологического действия. Отличием глулизина от других аналогов инсулина ультракороткого действия является отсутствие цинка в качестве стабилизатора, способного снижать скорость действия препарата. Это позволяет глулизину действовать быстро, независимо от толщины подкожной жировой клетчатки пациента.

Был проведен ряд клинических исследований для оценки эффективности глулизина. В 26-недельном исследовании участвовало 876 больных СД 2-го типа, 435 из которых были рандомизированы к приему глулизина, а остальные — к приему короткодействующего человеческого инсулина. В

качестве базального инсулина в обеих группах использовали НРН-инсулин. Несмотря на незначительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), в обеих группах — на 0,46% в группе пациентов, применяющих глизин, и на 0,3% в группе больных, использующих обычный короткодействующий инсулин, — уровень гликемии через 2 ч после еды был достоверно ниже при использовании глизина.

При сравнении эффективности и безопасности применения глизина и лизпро у 672 пациентов с СД на фоне базальной терапии гларгином было установлено эквивалентное действие обоих препаратов в отношении динамики уровня HbA_{1c} .

В исследование HMR1964/3505, проведенное в 7 медицинских центрах разных городов Российской Федерации, в том числе в ГУ ЭНЦ РАМН, было включено 142 пациента с СД 1-го типа. Отбор проводился по следующим критериям:

- мужчины или женщины 18 лет и старше;
- женщины, не имеющие возможности деторождения (прошедшие хирургическую стерилизацию или находящиеся в постменопаузальном периоде свыше 2 лет) либо не беременные и согласные на использование надежного метода контрацепции на протяжении исследования;

- СД 1-го типа по данным медицинского анамнеза (начало заболевания в возрасте до 40 лет, необходимость в постоянной инсулинотерапии с момента установления диагноза);

- более 1 года непрерывной инсулинотерапии;
- диапазон $HbA_{1c} \geq 6,5 \leq 11\%$ во время первого визита;

- индекс массы тела (ИМТ) $< 35 \text{ кг/м}^2$;
- способность и желание проводить самоконтроль гликемии с помощью глюкометра.

Перед включением в исследование все пациенты дали информированное согласие.

В исследование не включали больных, имеющих любой из следующих признаков:

- активная пролиферативная диабетическая ретинопатия, по поводу которой проводилась фокальная или панретиальная фотокоагуляция сетчатки или витрэктомия в пределах 6 мес до первого визита, или любая другая нестабильная (быстро прогрессирующая) форма ретинопатии, которая может потребовать хирургического вмешательства (включая лазерофотокоагуляцию) в ходе исследования;

- СД не 1-го типа;
- перенесенная панкреатэктомия;
- перенесенная пересадка поджелудочной железы или островковых клеток;

- вероятность того, что во время исследования потребуются терапия препаратами, не разрешенными протоколом исследования;

- лечение исследуемым препаратом в последний месяц перед первым визитом, за исключением гларгина;

- анамнестические указания на судорожные расстройства;

- клинически значимые болезни сердечно-сосудистой системы, печени, нервной, эндокринной системы, онкологические или другие значимые

системные заболевания, которые затрудняют проведение протокола или интерпретацию полученных результатов и может воспрепятствовать безопасному участию пациента в данном исследовании;

- наркомания или злоупотребление алкоголем;

- нарушение функции печени, о чем свидетельствует превышение верхней границы нормы активности АЛТ или АСТ более чем в 2 раза на первом визите (эти признаки могут быть не единственными);

- нарушение функции почек, о чем свидетельствует уровень креатинина в сыворотке $> 177 \text{ мкмоль/л}$ ($> 2 \text{ мг/дл}$) на первом визите (этот признак может быть не единственным);

- беременность (по результатам анализа крови на беременность на первом визите) или кормление грудью.

Возраст пациентов варьировал от 17 до 71 года (в среднем $35,08 \pm 13,03$ года). Длительность заболевания составила $11,9 \pm 8,8$ года, при этом у 71 (50%) человека она была менее 10 лет, у 44 (32%) — от 10 до 20 лет и у 24 (18%) человек — более 20 лет.

При сборе анамнеза у 75 (55%) из 142 больных были выявлены поздние осложнения СД. Среди осложнений преобладали диабетическая периферическая полинейропатия (48%), диабетическая ретинопатия (40%) и диабетическая нефропатия (18%).

Все пациенты, включенные в исследование, продемонстрировали высокую мотивацию на участие в исследовании, четко выполняли все рекомендации по терапии, отклонений от протокола не выявлено. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Уровень HbA_{1c} статистически значимо снизился с 8,52 до 7,46% к 26-й неделе лечения. Наиболее интенсивное снижение уровня HbA_{1c} — с 8,18 до 7,7% — отмечено между 6-м и 10-м визитом, т. е. в период, когда быстродействующие инсулины, применяемые пациентами до включения в исследование и в течение вводной фазы, были заменены на глизин. В качестве базального инсулина в исследовании использовали гларгин.

2. Среднее значение гликемии натощак статистически достоверно снизилось с 7,1 до 6,3 ммоль/л к 26-й неделе лечения, а количество больных, которые достигли целевых значений гликемии натощак (4,4–6,7 ммоль/л) увеличилось с 63 (44%) до 90 (63%).

3. Средние значения постпрандиальной гликемии достоверно снизились уже через 2 нед лечения, минимум отмечен к 26-й неделе: среднее значение гликемии через 2 ч после завтрака достоверно снизилось с 7,9 до 7,2 ммоль/л, через 2 ч после обеда — с 8,1 до 7,6 ммоль/л, через 2 ч после ужина — с 8,1 до 7,5 ммоль/л.

4. Среднее значение гликемии в 3 ч ночи статистически значимо снизилось сразу же после начала лечения, данная динамика сохранялась на протяжении всего лечения и к 26-й неделе среднее значение гликемии в 3 ч ночи достоверно уменьшилось с 7,84 до 6,7 ммоль/л.

5. В течение всего исследования, продолжительность которого составила 32 нед, у пациентов не отмечено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии.

6. В ходе исследования наблюдалось постепенное снижение частоты всех эпизодов гипогликемии, как симптоматических, так и бессимптомных. Наиболее выраженной оказалась динамика частоты ночных гипогликемий, что представляется чрезвычайно значимым в силу наибольшей опасности данного варианта гипогликемических состояний для пациента.

7. В течение всего исследования не отмечено динамики параметров клинического обследования пациентов: массы тела, ИМТ, систолического и диастолического артериального давления.

8. В ходе исследования пациенты продемонстрировали хорошую переносимость лечения. Профиль безопасности изучаемого препарата следует признать удовлетворительным: в течение исследования не было зафиксировано ни одного клинического нежелательного явления, связанного с приемом препарата. Несерьезные нежелательные клинические явления, возникшие менее чем у 10% пациентов, не были связаны с исследуемым препаратом и не потребовали его отмены. Также в ходе исследования не было отмечено клинически значимых отклонений от нормальных значений биохимических лабораторных показателей.

Обобщив все вышесказанное, можно сделать заключение, что инсулин глутизин обладает высокой клинической эффективностью при лечении больных СД 1-го и 2-го типов, что подтверждается статистически значимым улучшением всех оцениваемых критериев эффективности: уровня HbA_{1c} , средних значений гликемии натощак, гликемии через 2 ч после приема пищи, а также гликемии в 3 ч ночи в сочетании со снижением частоты эпизодов гипогликемии. Таким образом, рассматривая гипергликемию, и в особенности постпрандиальную, как ведущий фактор развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД, необходимо в полной мере использовать современные эффективные средства достижения оптимального гликемического контроля, в ряду которых ведущее место по праву занимают инсулины ультракороткого действия.

ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. — М., 2005.
 Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М., 2003.
 Dailey G., Rosenstock J., Moses R. G., Wasy K. // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — P. 2362–2368.
 Rakatzi I., Seipke G., Eckel J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Abstr. 775.
 Rakatzi I., Ramrath S., Leddwig B. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 2227–2238.
 Sandra L. // *Drugs Today*. — 2005. — Vol. 41. — P. 438.

Поступила 25.01.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 661.441-006.5-06:616.441-008.611-036.1

Л. Г. Стронгин¹, К. Г. Корнева¹, А. В. Петров¹, Е. А. Некрасова¹, Н. З. Подупейко²,
 Б. В. Саранцев³, Н. Ю. Орлинская³, Н. И. Тарасова³, Ю. В. Солдатова²

РАЗВИТИЕ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА НА ФОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ГИПОТИРЕОЗА

¹Нижегородская государственная медицинская академия; ²МЛПУ Городская больница № 13, Нижний Новгород; ³Нижегородский областной клинический диагностический центр

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и болезнь Грейвса относятся к группе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и патофизиологически во многом сходны [1]. Несмотря на это, случаи развития диффузного токсического зоба на фоне АИТ и первичного гипотиреоза немногочисленны [2, 4–6]. Постановка диагноза у таких больных нередко сопряжена со значительными трудностями и в некоторых случаях возможна только после гистологического исследования ткани ЩЖ [4]. При выявлении синдрома тиреотоксикоза у пациента с АИТ иногда переоценивают риск развития так называемого хашитоксикоза, который является одной из первых фаз АИТ лишь в редких случаях [1]. У таких больных тиреоток-

сикоз носит транзиторный характер (наблюдается не более 3–6 мес), легко протекает и связан чаще всего с деструкцией части фолликулов ЩЖ либо, реже, с транзиторной продукцией тиреоидстимулирующих антител [1]. У пациентов с АИТ и предшествующим гипотиреозом, получающих заместительную терапию, тиреотоксикоз чаще всего расценивается как медикаментозный, исключаются узловые образования, но редко принимается во внимание возможность развития болезни Грейвса.

Приводим клинический пример дифференциально-диагностического поиска причин развития тиреотоксикоза у пациентки с предшествующим гипотиреозом.

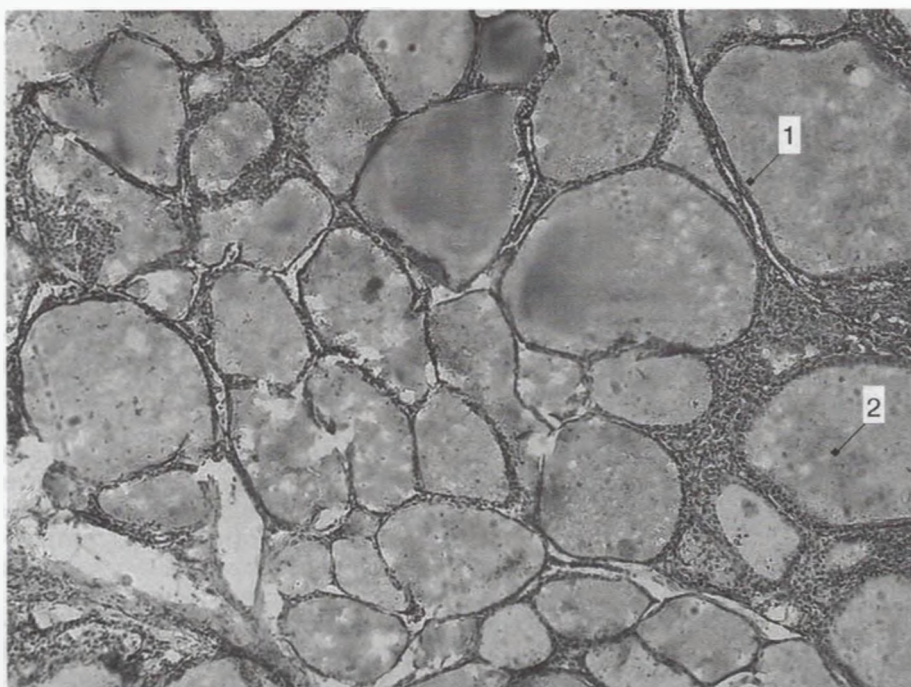


Рис. 1. Морфологическая картина состояния гипотиреоза (окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100).

1 — тиреоидный эпителий уплощен; 2 — коллоид плотный.

Больная Л., 52 лет, впервые госпитализирована в октябре 2003 г. с диагнозом АИТ, медикаментозный тиреотоксикоз средней степени тяжести, эндокринная офтальмопатия II стадии (по классификации В. Г. Баранова, 1977). Из анамнеза известно, что в 2000 г. пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобой на увеличение ЩЖ, которое развивалось постепенно, в течение нескольких месяцев, на фоне удовлетворительного общего состояния (наличие каких-либо заболеваний, прием лекарственных препаратов и др. в данный период времени женщина отрицает). После проведенного обследования поставлен диагноз АИТ, основанием для которого послужили выявление манифестного гипотиреоза (тиреотропный гормон (ТТГ) — 49 мкЕД/мл, свободный тироксин — 1 пмоль/л) и характерных изменений уровня тиреоидных антител, а также результаты ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ. При ультразвуковой волюмометрии признаков зоба на тот период не определяли (общий объем ЩЖ 17,8 мл), но были обнаружены 3 гипоехогенных образования размером 9×10 мм в правой и одно размером 8×9 мм в левой долях ЩЖ.

В течение 3 последующих лет больная получала заместительную терапию левотироксином в первоначальной дозе 100 мкг с последующим ее постепенным увеличением до 200 мкг. На фоне лечения самочувствие женщины было хорошим, без каких-либо жалоб, а содержание ТТГ при контрольных обследованиях сохранялось в пределах нормы. Однако весной 2003 г. впервые появились и стали быстро нарастать жалобы на слабость, утомляемость, потливость, частые сердцебиения, а через короткое время — и на отеки в области век, светобоязнь, ощущение "песка" в глазах. Контрольное исследование в мае 2003 г. показало, что уровень ТТГ снижен до 0. Тиреотоксикоз был распенен как медикаментозный, суточную дозу левотироксина уменьшили сначала до 100 мкг, а потом, в связи с отсутствием положительной динамики — до 25 мкг,

назначили тиамазол 15 мг и преднизолон 30 мг. На этом фоне состояние больной улучшилось, и с августа 2003 г. прием левотироксина и тиамазола отменили.

В октябре 2003 г. при госпитализации пациентка жаловалась на боль и двоение в глазах, отеки век; отмечен экзофтальм. В то же время никаких отклонений в гормональном статусе не выявлялось. Стационарное лечение было направлено главным образом на коррекцию проявлений эндокринной офтальмопатии и предусматривало назначение глюкокортикостероидов: парентеральное введение дексаметазона с последующим переходом на пероральное применение преднизолона.

В течение следующего года состояние больной оставалось нестабильным: жалобы на слабость, утомляемость стали практически постоянными, хотя их выраженность существенно менялась, гормональный статус также был изменчивым и неоднозначным (уровень ТТГ менялся в пределах 0,3—0 мкЕД/мл, один раз отмечалось снижение общего трийодтиронина (T_3) до 0,2 нмоль/л, значения общего тироксина (T_4) оставались в пределах нормы). Прогрессировали и клинические симптомы: боль в глазах, припухлость век, диплопия, увеличение выраженности экзофтальма, несмотря на проведенный осенью 2004 г. курс лечения в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, включавший парентеральную пульс-терапию метипредом.

В декабре 2004 г. больная повторно госпитализирована, при обследовании уровня тиреоидных гормонов отмечено снижение содержания ТТГ до 0 с одновременным повышением содержания общего T_3 до 7,3 нмоль/л при нормальном значении содержания общего T_4 (содержание в сыворотке крови ТТГ, общего T_3 и T_4 определяли с помощью стандартных иммуноферментных наборов ЗАО "Алкор Био", Россия). Уровень антител к рецептору ТТГ (рТТГ) оказался повышен — 7,2 ЕД/л (это исследование проводили методом конкурентного иммуноферментного анализа наборами фирмы "Medi-

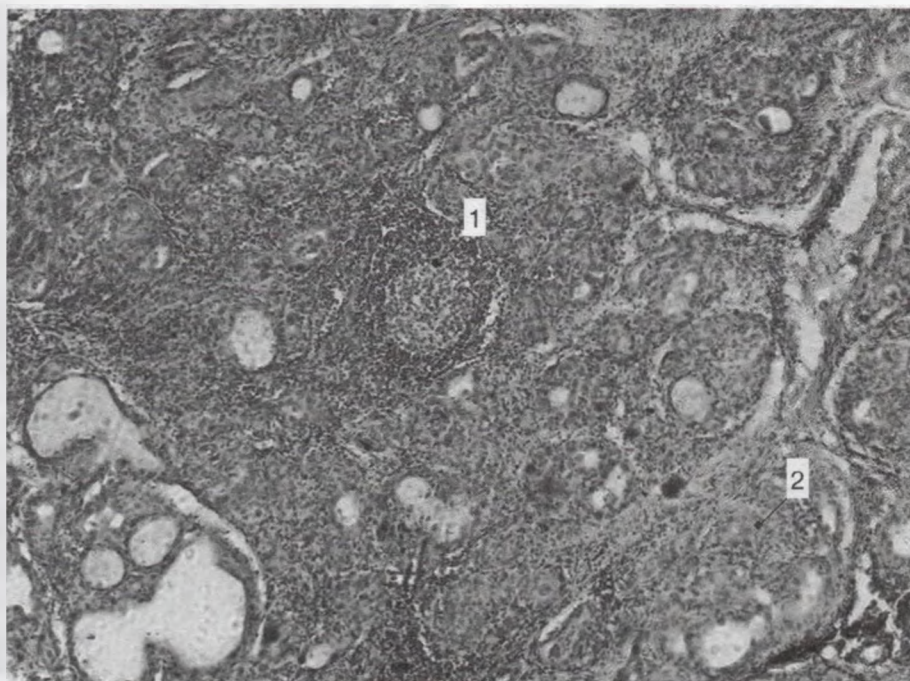


Рис. 2. Морфологическая картина АИТ (окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100).

1 — выраженная лимфоидная инфильтрация с формированием светлых центров; 2 — портклеточная трансформация.

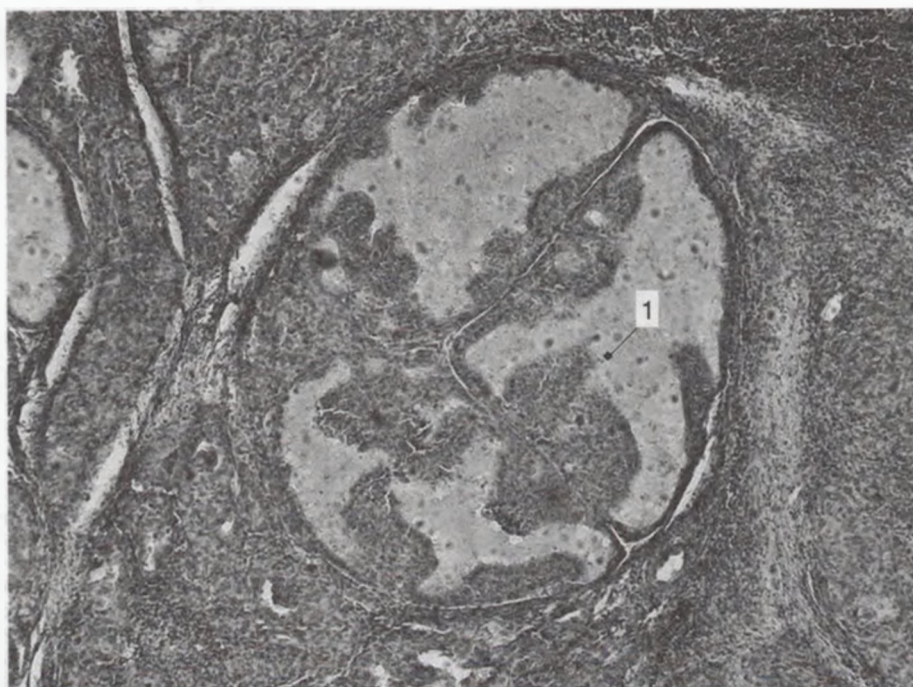


Рис. 3. Морфологическая картина диффузного токсического зоба (окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400).

1 — псевдопапиллярные структуры в фолликулах

рап", Германия). УЗИ ЩЖ выявило наличие зоба (общий объем ЩЖ 19,2 мл) и небольшое увеличение размеров обнаруженных ранее гипозоженных образований. Их роль в ряду возможных причин развития тиреотоксикоза также уточнялась на данном этапе дифференциально-диагностического поиска, хотя и казалась маловероятной с учетом некоторых клинических особенностей заболевания (в частности, с тем фактом, что развитие тиреотоксикоза ассоциировалось с появлением и прогрессированием офтальмопатии). Проведенная тиреоэсцинтиграфия выявила диффузное увеличение накопления изотопа в обеих долях ЩЖ с гипофиксацией в области узлов, что позволило окончательно исключить функциональную автономию ЩЖ. Цитологическое исследование материала, полученного путем тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии из узлов ЩЖ, подтвердило наличие пролиферирующего коллоидного зоба.

Учитывая полученные данные, тиреотоксикоз был расценен как результат развившегося диффузного токсического зоба с узлами на фоне предшествующего АИТ, что потребовало проведения субтотальной резекции ЩЖ после купирования тиреотоксикоза тиамазолом.

Последующее гистологическое исследование выявило ряд признаков, характерных для сочетанной патологии ЩЖ, и таким образом подтвердило поставленный перед операцией диагноз. Тиреоидная ткань представлена мелкими фолликулами, выстланными плоским однорядным эпителием с густым коллоидом (рис. 1), лимфоидными фолликулами с трансформацией тиреоцитов в клетки Гюртле—Ашкенази (рис. 2). Такого рода изменения обычно наблюдаются при гипотиреозе на фоне АИТ [3]. В то же время в ЩЖ встречаются участки усиленной пролиферации тиреоидного эпителия с образованием сосочковых выростов в фолликуле, жидким коллоидом (рис. 3, 4), что характерно для диффузного токсического зоба [3].

По данным литературы, сочетание АИТ и диффузного токсического зоба нередко характеризуется торпидным течением и отсутствием каких-либо патогномоничных клинических проявлений; при этом гормональные показатели функционального состояния ЩЖ могут быть взаимосвязаны с уровнем антитиреоидного иммунитета (при T_3 -тиреотоксикозе часто уровень аутоантител остается прежним, а при T_3 — T_4 -тиреотоксикозе — повышается) [2].

В нашем случае клиническими особенностями данной патологии стали: значительное снижение у больной с гипотиреозом потребности в заместительной терапии левотироксином вплоть до полной его отмены, устойчивый характер клинических проявлений после отмены заместительной терапии, появление и прогрессирование эндокринной офтальмопатии, также плохо поддающейся лечению. К особенностям гормонального статуса пациентки можно отнести T_3 -токсикоз без выраженного повышения уровня аутоантител к ткани ЩЖ.

По-видимому, больные, получающие заместительную терапию по поводу гипотиреоза на фоне АИТ, требуют особого динамического контроля, если у них отмечены случаи внезапного снижения потребности в левотироксине, частые эпизоды "передози-

рования".

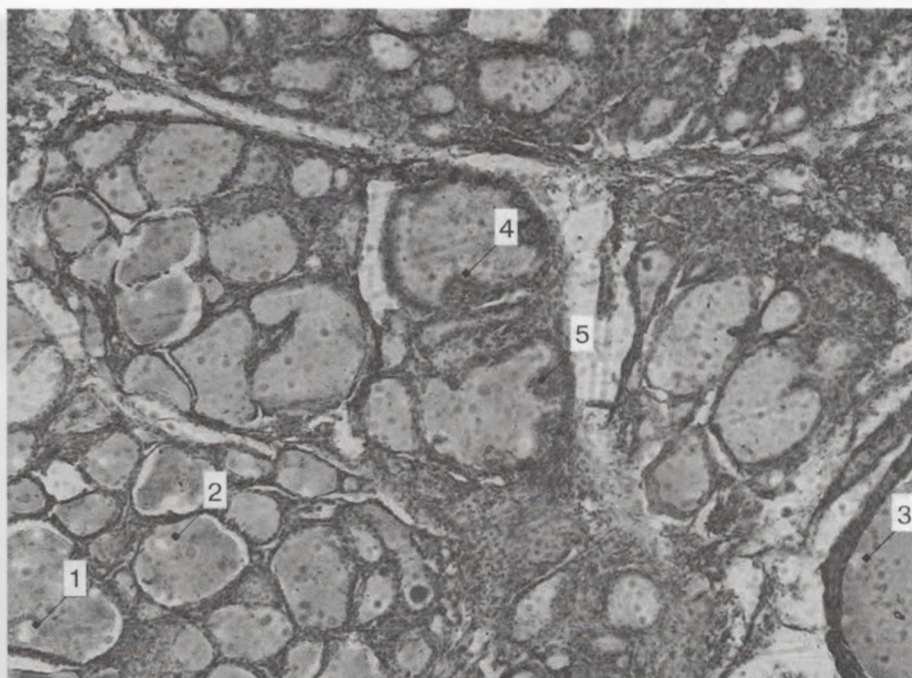


Рис. 4. Морфологическая картина диффузного токсического зоба (окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100).

1—3 — краевая вакуолизация коллоида; 4—5 — интрафолликулярная пролиферация эпителия (подушечки Сандерсона)

ровки" тиреоидных гормонов и упорный, торпидный характер жалоб. Динамические исследования у таких пациентов уровня тиреоидных гормонов, при необходимости — с инструментальным исследованием ЩЖ, могут быть целесообразны для своевременного выявления и лечения диффузного токсического зоба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А. // Материалы 2-го Всероссийского тиреоидологического конгресса "Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы". — М., 2002. — С. 5—18.

2. Натаров В. В., Цариковская Н. Г., Ткач Ф. С. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1985. — Т. 31, № 4. — С. 13—16.
3. Хмельницкий О. К. // Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002. — С. 54—85.
4. Falk S. A., Birken E. A., Ronquillo A. H. // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1985. — Vol. 93, N 1. — P. 86—91.
5. Takasu N., Yamada T., Sato A. A. et al. // Clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 33, N 6. — P. 687—698.
6. Wiesli P., Knierim M., Knierim C., Schmid C. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 2000. — Vol. 89, N 40. — P. 1612—1615.

Поступила 20.04.06

© Т. В. ВОРОБЬЕВА, И. Г. ТОРГАНОВА, 2007

УДК 618.3/.5-06:616-055.3-055.5/7-092:575.224.23

Т. В. Воробьева, И. Г. Торганова

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Московский эндокринологический диспансер

Синдром Шерешевского—Тернера (СШТ) — хромосомное заболевание, причиной которого являются мейотические и соматические мутации. В 1938 г. Тернер описал пациентку с женским фенотипом и характерной триадой симптомов: инфантилизм, короткая шея, вальгусные локтевые суставы. Н. А. Шерешевский указал на этот симптомокомплекс еще в 1925 г.

Разнообразие клинической симптоматики СШТ во многом определяется кариотипом: большинство больных являются носителями кариотипа 45, XO или мозаицизма — 45, XO/46, XX. При этом нормальный уровень полового хроматина не исключает хромосомного мозаицизма. Некоторые хроматиннегативные лица могут быть мозаиками 45, XO/46, XU и 45, XO/46, XX. Чистая 45, X-моносомия встречается только у 50—60% больных с СШТ, в 13% обнаруживается кариотип 45, XO/46, XX.

Для больных с СШТ характерен женский фенотип, низкий рост. Евнухоидные пропорции тела наблюдаются редко. Молочные железы не развиваются, выявляется ряд соматических дефектов, таких как короткая шея с характерными крыловидными складками, высокое небо, низкое расположение линии волос на шее, птоз.

Окостенение задерживается на 2—3 года, отмечается остеопороз. Могут выявляться нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: дефект межжелудочковой перегородки, стеноз аорты и другие врожденные пороки сердца и сосудов.

В раннем возрасте у многих больных отмечается задержка статического и речевого развития, что свидетельствует о патологии нервной системы на эмбриональных стадиях формирования организма.

Наружные половые органы женские, лобковое и аксиллярное оволосение выглядит скудным, но развивается к 12—13 годам. Матка и влагалище формируются правильно. Яичники могут быть представлены в виде фиброзных тяжей или определяться как овальные образования. Содержание гонадотропинов в крови может быть нормальным или повышенным. Известно, что 95—98% женщин с СШТ являются бесплодными и не способны к са-

мостоятельному зачатию и вынашиванию беременности без врачебной помощи.

По данным литературы, около 5—6% девочек с СШТ имеют спонтанное развитие вторичных половых признаков, а 2—3% из них в дальнейшем могут забеременеть [4]. Однако развитие спонтанного пубертата, как правило, не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников. Имеются сведения и о том, что спонтанная овуляция возможна у этих больных и после отмены проводимой им гормональной заместительной терапии [7].

Бесплодие чаще отмечается у больных с кариотипом 45, XO. Однако и в этих случаях не исключено деторождение. Примерно у 40% пациенток с СШТ рождаются здоровые дети [7]. При естественной беременности у больных с СШТ отмечен высокий риск выкидышей и рождения детей с врожденными уродствами [6]. Несомненно, это во многом зависит от состояния внутренних половых органов и правильно выбранного метода лечения.

В последние годы благодаря внедрению в клиническую практику метода экстракорпорального оплодотворения возможность рождения детей при СШТ значительно возросла. Ввиду выраженного врожденного гипогонадизма беременность, а тем более роды, у этих больных могут быть только на фоне правильной и своевременной заместительной гормональной терапии, которая создает условия для созревания искусственно созданной оплодотворенной яйцеклетки, имплантированной в матку. Ведение таких больных до родов требует детального подбора адекватной терапии, что и приводит к вынашиванию беременности и даже дает возможность кормить ребенка грудью.

Приводим историю болезни одной нашей пациентки.

Больная С-ва, 35 лет, обратилась в эндокринологический диспансер Москвы в связи с желанием родить второго ребенка.

Впервые диагноз СШТ был ей поставлен в 12-летнем возрасте. Кариотип 45, XO. Отставала в росте от сверстников (рост 144 см). Клиническая симптоматика: короткая шея с низким ростом волос, высокое "готическое" небо, множественные пигментные невусы, витилиго, широко расставленные соски мо-

лочных желез. При обследовании выявлена первичная недостаточность гонад. С 14 лет велась заместительная гормональная терапия: этинилэстрадиол (микрофоллин) 0,05 мг (1/4 таблетки 1 раз в день в течение года), затем этинилэстрадиол 1/4 таблетки 1 раз в день, туринал 0,005 г (1/2 таблетки 1 раз в день) в цикловом режиме, что привело к развитию нормального женского фенотипа: начали развиваться молочные железы, появились оволосение на лобке и менструации. С 22 лет женщина стала получать заместительную терапию синтетическими прогестинами — антеовином. В 29 лет переведена на заместительную терапию фемостон 2/10 в циклическом режиме. На фоне проводимой терапии отмечалось увеличение размеров матки до необходимых для возможного вынашивания беременности. В ММА им. И. М. Сеченова, на кафедре акушерства и гинекологии, в отделении экстракорпорального оплодотворения, по желанию пациентки был применен этот метод (программа донорской яйцеклетки), в результате чего состоялась маточная беременность. В качестве заместительной терапии использовали прогинуву, утржестан, прогестерон.

Беременность протекала без осложнений и закончилась своевременными родами (кесарево сечение). Родилась здоровая девочка массой 2500 г, длиной 45 см с оценкой по шкале Апгар 8—9 баллов. Послеродовой период протекал без осложнений. Грудное вскармливание — 1 год 9 мес по желанию больной.

При обследовании в 2005 г. на МРТ головного мозга выявлены признаки микроаденомы гипофиза, киста аденогипофиза. При гормональном обследовании отклонений от нормы не выявлено. Нельзя исключить, что длительное кормление грудью отразилось на функции гипофиза и привело к гиперплазии отдельных клеток.

После родов проведено обследование органов малого таза: матка размером 47 × 30 × 55 мм, однородной структуры, эндометрий — 5 мм (6-й день цикла), однородный, соответствует 1-й фазе цикла. Яичники — 20 × 15 и 2 × 16 мм, фолликулы не визуализируются.

После окончания лактации и по настоящее время больная получает заместительную терапию: фемостон 2/10. Клинических данных нарушения функции гипофиза не выявлено.

Девочка растет и развивается нормально, возраст 3 года. Пациентка изъявляет желание провести повторное искусственное оплодотворение.

В настоящее время подбор лекарственных препаратов для лечения больных с СШТ проводится с учетом возраста больных [1]. Так, в допубертатном периоде, начиная с 2—5 лет, рекомендуется лечение гормоном роста. После 8 лет добавляется оксандролон. С 15 лет используются эстрогены. В дальнейшем применяются эстроген-прогестероновые препараты, что позволяет добиться имитации функции нормальных яичников. Проведение гормональной заместительной терапии больным с СШТ, помимо развития вторичных половых признаков, улучшает минерализацию костной ткани,

психологический статус и подготавливает женщину к материнству [5].

При правильном ведении больных с СШТ с раннего детства и при достижении эффекта от заместительной гормональной терапии стало возможным использовать экстракорпоральное оплодотворение для рождения у них ребенка. Показано, что процент хороших исходов у больных с СШТ сходен с результатами проведения этого метода лечения при другой патологии и составляет 24—47% [2]. Отмечено, что у больных с СШТ при проведении экстракорпорального оплодотворения в процессе беременности могут возникнуть нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, повышение артериального давления. Ввиду этого и других причин необходимо проводить подсадку 1 или 2 яйцеклеток, чтобы избежать многоплодной беременности и кардиоваскулярных осложнений [3].

Таким образом, больные с СШТ должны наблюдаться и лечиться с раннего возраста. На каждом жизненном этапе необходима адекватная терапия.

Рождение ребенка у наблюдаемой нами больной стало возможным только благодаря ранней диагностике заболевания и своевременному назначению гормональной терапии, что привело к развитию нормального фенотипа, позволило сохранить имплантированную яйцеклетку, способствовало нормальному течению беременности и появлению на свет здорового ребенка, а также кормлению его грудью в течение почти 2 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Волеводз И. Н., Семичева Т. В. Синдром Шерешевского—Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Метод. рекомендации. — М., 2002.
2. Abir R., Fisch B. et al. // Hum. Reprod. Update. — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 603—610.
3. Fondila T., Soderstrom-Anttila V. et al. // Hum. Reprod. Update. — 1999. — Vol. 14, N 2. — P. 532—535.
4. Hovalta O. // Ann. Med. — 1999. — Vol. 31, N 2. — P. 106—110.
5. Kanaka-Gantenhein C. // Pediatr. Endocrinol. Rev. — 2006. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 214—218.
6. Schwack M., Schindler A. E. // Zbl. Gynäkol. — 2000. — Bd 122, N 2. — P. 103—105.
7. Zielinski A., Sirko G. // Gynecol. Pol. — 2003. — Vol. 74, N 10. — P. 1367—1369.

Поступила 19.05.06

© И. Л. НИКИТИНА, 2007

УДК 616.43-092:612.017.1]-055.76-036.1

И. Л. Никитина

КАТАМНЕЗ СЕСТЕР — ОДНОЯЙЦОВЫХ БЛИЗНЕЦОВ, БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1-ГО ТИПА

ГОУ ВПО Государственная медицинская академия, Чита

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС 1-го и 2-го типов) представляют собой первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более периферических эндокринных желез, как правило, приводящее к их функциональной недостаточности и часто сочетающееся с различными

органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза [4].

АПС 1-го типа клинически представлен триадой Уайтекера — слизисто-кожный кандидоз, первичный гипопаратиреоз, первичный гипокортицизм. АПС 1-го типа — аутоиммунное заболевание с мо-

ногенным (менделевским) характером наследования, когда аутоиммунный процесс в эндокринных и неэндокринных органах обусловлен мутацией одного-единственного гена AIRE (autoimmune regulator) [3, 4]. В настоящее время можно охарактеризовать наиболее типичную последовательность развития клинической симптоматики, эмпирически вычислить шансы вовлечения различных органов и систем, спланировать комбинированную заместительную терапию, обозначить круг лиц высокого риска по данной патологии с целью ранней диагностики заболевания. Редкость самой патологии, протекающей длительно, с индивидуальными вариантами последовательности развития клинических синдромов требует длительного клинического наблюдения за больными с АПС 1-го типа [1, 3, 5]. Ранее мы опубликовали описание развития АПС 1-го типа у пациентки 8 лет [2]. В настоящее время длительность ее наблюдения составляет 10 лет. Через 1,5 года после заболевания этой девочки подобный диагноз был установлен ее сестре — одной-цовой близнецу. Полагая, что сведения об особенностях течения заболевания у сестер-близнецов внесут определенный вклад в существующие знания по проблеме АПС 1-го типа, мы предлагаем описание вышеуказанных клинических случаев.

Начало заболевания. Близнецы Ю. и Н. родились от первой многоплодной беременности в установленный срок, масса при рождении соответственно 2200 и 1800 г. Н. с 3 лет страдала онихомикозом I пальца правой кисти, переболела краснухой в возрасте 1 года, ветряной оспой в 4 года, частыми ОРВИ. В 5 лет перенесла менингококковую инфекцию, с которой по времени совпал дебют гипопаратиреоза с судорожным синдромом, длительное время расценивавшийся как эпилептиформный синдром на фоне перенесенной нейроинфекции. Судороги носили генерализованный характер, практически не поддавались терапии антиконвульсантами (фенобарбиталом). В возрасте 7 лет появились симптомы гипокортицизма (диффузная гиперпигментация кожных покровов, слабость, анорексия, артериальная гипотония, приступы рвоты и диареи), по поводу чего пациентка неоднократно по экстренным показаниям была госпитализирована в инфекционное отделение. Диагноз АПС 1-го типа поставлен в возрасте 8 лет при госпитализации больной в неврологический стационар с приступом генерализованных судорог. Типичная клиническая картина аддисонического криза на фоне декомпенсированного гипопаратиреоза подтверждалась лабораторными и функциональными тестами (гиперкалиемия 6,7 ммоль/л, гипонатриемия 118 ммоль/л, склонность к гипогликемии, гипокальциемия 1,8 ммоль/л, гиперфосфатемия 1,6 ммоль/л, стойкое значимое удлинение интервала QT на электрокардиограмме, высокий остроконечный зубец T в левых грудных отведениях). Также диагностированы помутнение хрусталика и обызвествление в области базальных ганглиев при компьютерной томографии головного мозга.

Дебют заболевания у пациентки Ю. был более стертым, через 1,5 года после заболевания сестры. Онихомикоз также отмечался с раннего возраста, однако симптомы гипопаратиреоза были клинически слабо выражены и заключались в редких болевых ощущениях в области мышц голени и парестезиях в нижних конечностях. Диагноз поставлен во время первого обращения в стационар в возрасте 10 лет с жалобами на тошноту, слабость, абдоминальные боли. Клинически отмечались тенденции к артериальной гипотонии, локальная гиперпигментация (складки кожи, белая линия живота), показатели электролитов — на пограничных значениях (калий сыворотки 5,4 ммоль/л, натрий 124 ммоль/л), умеренная гипокальциемия: кальций плазмы общий 2 ммоль/л, фосфор 1,4 ммоль/л. Общим пациенткам была назначена терапия глюко- и минералокортикоидами, препаратами витамина D (D₂, затем D₃), кальция, антимикотиками, однако стойкой клинко-лабораторной компенсации на начальном этапе болезни удалось добиться значительно быстрее у больной Ю., чем у ее сестры.

Течение заболевания в последующие 8 лет

На протяжении всей болезни у обеих сестер прогрессировали симптомы слизисто-кожного кандидоза в следующей последовательности: тотальное поражение ногтевых пластинок, распространение процесса на кожу туловища, конечностей, затем волосистую часть головы с транзиторной тотальной алопецией, мигрирующие кандидозы слизистых полости рта, слухового прохода, гениталий, верхних дыхательных путей. Процесс носил упорный рецидивирующий характер, требовал постоянной антимикотической терапии, хотя заметной динамики удавалось добиться лишь на фоне парентерального введения флуконазола (препарат дифлюкан). За первые 5 лет наблюдения Н. перенесла 2 криза острой надпочечниковой недостаточности; у Ю. заболевание на этом этапе протекало относительно компенсировано.

Пациентки дважды (в 2002 и 2004 гг.) консультировались в ЭНЦ РАМН, где диагноз подтвердили молекулярно-генетически — выявили мутацию в гене AIRE, проводили коррекцию заместительной терапии. С 2004 г. обе сестры получали кортеф 20 мг/сут, кортинеф 0,025 мг/сут, оксидевит 3 мкг/сут, кальций-сандоз-форте 500 мг/сут, дифлюкан по схеме. Данная терапия позволяла компенсировать электролитные нарушения, нормализовать уровень фосфора, однако оставалась умеренная гипокальциемия, более выраженная у Ю. Клинически у пациенток сохранялась задержка роста, однако за период с 14,5 до 16 лет скачок роста составил 13,5—14 см (соответственно у Н. и Ю.), появились признаки пубертата — к 16 годам Таннер 3, при этом обращало на себя внимание отсутствие адrenaрхе. В 17 лет у обеих сестер начались нерегулярные менструации.

В конце 2004 г. ухудшилось состояние 16-летней Ю. Постепенно нарастали ощущение слабости в мышцах ног, парестезии, болезненные тонические судороги в икроножных мышцах, вздутие живота, метеоризм, запоры, периодическая головная боль и повышение артериального давления до 135/80 мм рт. ст. (при обычном АД 90/50—60 мм рт. ст.), однако девушка за помощью не обращалась. Была доставлена по "скорой помощи" с жалобами на "невозможность стоять и ходить" в течение 2 дней. Клинически констатированы резкая бледность кожных покровов, слабость и гиподинамия, положительные симптомы Хвостека 1, 2, 3, гипомимичность и асимметрия лица, "рыбий рот" за счет периодических спазмов мимической мускулатуры, вздутие живота, тахикардия. Лабораторно установлены гипокальциемия 2,5—1,9 ммоль/л, уровень натрия в плазме 148—152 ммоль/л, гипокальциемия: общий 1,6 ммоль/л, ионизированный 0,6 ммоль/л; ЭКГ — резко удлиненный интервал QT, плоский зубец T; повышение уровня трансаминаз в 2—2,5 раза. Поставлен диагноз: АПС 1-го типа, декомпенсированный гипопаратиреоз, аутоиммунный гепатит. Состояние пациентки было тяжелым, проводимые терапевтические мероприятия позволили добиться эффекта далеко не сразу. Относительной стабилизации состояния удалось добиться путем повышения дозы витамина D₃ до 5 мкг/сут, парентерального титрования препаратов кальция, постепенного снижения дозы минералокортикоидов до полной отмены (под контролем электролитов крови).

Через 2 мес после выписки из стационара Ю. снова была госпитализирована с маточным кровотечением, осложнившимся тяжелой анемией (уровень Hb снизился до 47 г/л). Генез данного состояния связан, вероятно, как с гипозэстрогенией на фоне основного заболевания, так и с хроническим аутоиммунным гепатитом. Состояние больной стабилизировалось на фоне гемотрансфузии, проведения гормонального и негормонального гемостаза, применения рекомбинантного эритропоэтина. При выписке из стационара были нормализованы уровни электролитов, трансаминаз, гемоглобина, однако сохранялась умеренно выраженная гипокальциемия. В течение последующих 10 мес до настоящего момента состояние Ю. не ухудшалось.

Состояние больной Н. в период полового созревания, напротив, значительно стабилизировалось, и медицинские осмотры в отношении нее носят плановый диспансерный характер.

Следует отметить, что обе пациентки, несмотря на тяжесть основного заболевания и его осложнений, хорошо социально адаптированы: всегда обучались очно (в школе, затем в техникуме), очень оптимистичны и эмоционально позитивны, занимают активную жизненную позицию.

В заключение хотим еще раз подчеркнуть клиническую многоликость АПС 1-го типа, касающуюся как многочисленных масок, затрудняющих диагностику заболевания в начале, так и в определенной степени непредсказуемость дальнейшего течения болезни с наступлением относительной клинко-лабораторной ремиссии в периоде пубертата у ранее декомпенсированной больной и, напротив, формированием в этом возрасте тяжелой декомпенсации у пациентки со стертым нетяжелым дебютом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илютович Т. Б. // Педиатрия. — 1989. — № 8. — С. 92—93.
2. Никитина И. Л., Астафьева Л. И. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 37.
3. Фадеев В. В., Шевченко И. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 1. — С. 47—54.
4. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Надпочечниковая недостаточность: Метод. рекомендации. — М., 2001.
5. Czerwies F. S., Culler G. B. // Curr. Opt. Endocrinol. Diabet. — 1996. — Vol. 3. — P. 239—246.

Поступила 18.04.06

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 612.112.95:612.433.62]:612.64.08

О. Л. Горбунова, С. В. Шишнев, Б. А. Бахметьев

РЕГУЛЯЦИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ХОРИОНИЧЕСКИМ ГОНАДОТРОПИНОМ В ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

В экспериментах на самках мышей породы Swiss изучали влияние хорионического гонадотропина (ХГ) на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов с учетом этапов формирования гуморального иммунного ответа. Установлено, что введение ХГ стимулирует формирование антителообразующих клеток (АОК) в селезенке и повышает уровень эндогенного прогестерона в сыворотке крови мышей. В системе *in vitro* ХГ независимо от дозы угнетает фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови и перитонеальных макрофагов. При оценке влияния ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов и макрофагов у неиммунизированных животных не обнаружено статистически значимых изменений. Однако на пике формирования гуморального иммунного ответа ХГ независимо от дозы активизирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. Выявлена корреляционная зависимость между активацией фагоцитарной активности лейкоцитов и повышением уровня прогестерона.

Полученные результаты указывают, что, несмотря на самостоятельное фагоцит-депрессивное действие ХГ, индуцированный им синтез прогестерона способен активировать фагоциты только на фоне иммунизации. Гормонозависимая активация фагоцитов периферической крови и перитонеальной полости может служить одним из механизмов защиты плода от возможных патогенов, определяя высокий уровень системы естественного иммунитета в целом.

Ключевые слова: хорионический гонадотропин, фагоцитарная активность лейкоцитов, гуморальный иммунитет.

*Experiments on male Swiss mice studied the effect of chorionic gonadotropin (CG) on the phagocytic activity of peripheral blood leukocytes and peritoneal macrophages, by taking into account the stages of formation of a humoral immune response. The administration of CG was found to stimulate the splenic production of antibody-forming cells (AFC) and to elevate the serum level of endogenous progesterone (Pr) in the mice. Irrespective of the dose, CG suppressed the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils and peritoneal macrophages in the *in vitro* system. Evaluation of the effect of CG on the phagocytic activity of leukocytes and macrophages revealed no statistically significant changes in nonimmunized animals. Whatever the dose was, CG, however, enhanced the phagocytic activity of neutrophils and macrophages at the peak of formation of a humoral immune response. A correlation was established between the phagocytic activity of leukocytes and the elevated level of Pr.*

The findings indicate that despite the intrinsic phagocyte-depressive effect of CG, its induced Pr synthesis can activate phagocytes only during immunization. Hormone-dependent activation of phagocytes of peripheral blood and peritoneal cavity can be one of the mechanisms responsible for fetal protection from possible pathogens, by determining the high level of the natural immunity system as a whole.

Key words: chorionic gonadotropin, phagocytic activity of leukocytes, humoral immunity.

Процесс беременности — от оплодотворения до рождения ребенка — можно назвать феноменом естественной аллотрансплантации, поскольку геном развивающегося в организме матери плода наполовину заимствован у отца [7]. Однако при физиологически протекающей беременности отторжения генетически чужеродного трансплантата не происходит. Основным гормон беременности — хорионический гонадотропин (ХГ) — обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, защищая

зародыш от агрессии иммунокомпетентных клеток матери [1, 8]. Помимо этого, ХГ стимулирует секрецию прогестерона и эстрадиола, которые оказывают самостоятельное иммуномодулирующее действие [11]. В период беременности супрессия адаптивного иммунного ответа матери компенсируется активацией системы естественного иммунитета [9, 10]. Основными клетками, определяющими функционирование данной системы, являются моноциты и макрофаги. Во время беременности в матке и

децидуальной оболочке содержится большое количество макрофагов, численность которых регулируется плацентарными гормонами [9]. Показано, что ХГ участвует в контроле функциональной активности интактных моноцитов и гранулоцитов [13], однако гормоноопосредованное действие на фагоциты в условиях формирования гуморального иммунного ответа до сих пор не исследовали. С учетом различной чувствительности интактных фагоцитов и антигенактивированных клеток к регуляторному воздействию гормонов, оценка регуляторных эффектов ХГ на фагоциты при формировании первичного гуморального иммунного ответа является более адекватной и актуальной.

Цель работы — изучение эффектов ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов в период формирования первичного гуморального иммунного ответа.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на половозрелых самках мышей породы Swiss массой 20—22 г в несколько этапов. На первом этапе *in vitro* исследовали непосредственное действие ХГ ("Profasi", Serano, Италия) на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и клеток перитонеальной полости. Периферическую кровь получали при декантации интактных самок мышей с добавлением гепарина (25 ЕД/мл). Перитонеальные макрофаги выделяли по стандартной методике с использованием среды 199 [4]. Концентрацию клеток в культуре перитонеальных макрофагов доводили до $2 \cdot 10^6$ /мл, а для исследования фагоцитарной активности лейкоцитов использовали цельную кровь. ХГ применяли в дозах 100 и 10 МЕ/мл, рассчитанных на основании средних концентраций гормона в сыворотке крови беременных женщин в I и II—III триместрах соответственно [3]. Всю работу проводили в пластиковых микропробирках с антиадгезивным покрытием.

Цельную периферическую кровь и перитонеальные макрофаги инкубировали в течение 1 ч в термостате при 37°C в присутствии ХГ, после чего исследовали фагоцитарную активность клеток модифицированным методом Каплина, основанным на поглощении формализированных эритроцитов барана (ФЭБ) в концентрации 10^8 /мл [5]. В пробирках смешивали 0,1 мл цельной гепаринизированной крови или клеток перитонеальной полости и 0,1 мл ФЭБ. Пробы инкубировали 20 мин при 37°C, затем содержимое пробирок ресуспендировали и готовили мазки, которые фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому—Гимзе. При визуализации мазков рассчитывали: процент фагоцитоза (ПФ) — количество фагоцитирующих лейкоцитов на 300 подсчитанных фагоцитов; индекс фагоцитоза (ИФ) — количество объектов фагоцитоза, захваченных одним фагоцитом; фагоцитарное число (ФЧ) — количество объектов фагоцитоза, которое приходится на 1 из 300 подсчитанных фагоцитов. Указанные показатели определяли отдельно для моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов

периферической крови и перитонеальных макрофагов.

На втором этапе эксперимента исследовали эффекты ХГ на фагоцитирующие клетки крови и перитонеальной полости *in vivo*. Для этого мышам вводили ХГ подкожно 3 инъекции через день в дозах, аналогичных тем, которые использовали в эксперименте *in vitro*, пересчитанных на объем крови экспериментального животного (200 и 20 МЕ/мышь). Контрольным животным инъецировали официальный растворитель гормона (0,9% NaCl). Фагоцитарную активность лейкоцитов крови и перитонеальной полости определяли вышеописанным методом.

На третьем этапе исследовали влияние ХГ на фагоциты периферической крови и перитонеальной полости в условиях формирования первичного гуморального иммунного ответа. Для этого животных иммунизировали внутрибрюшинно эритроцитами барана (10^8 /мл) и через 5 дней регистрировали антителообразующие клетки (АОК) в селезенке прямым методом локального гемолиза в геле [12] и одновременно определяли фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов [5]. ХГ инъецировали в дозах 200 и 20 МЕ/мышь с учетом этапов формирования гуморального иммунного ответа. С целью оценки влияния ХГ на антигеннезависимый этап дифференцировки иммунокомпетентных клеток гормон вводили до иммунизации в количестве 3 инъекций через день, а для исследования его действия только на антигензависимый этап — 3 раза через день начиная со дня иммунизации и вплоть до забоя.

Для оценки гонадотропного действия ХГ в сыворотке крови мышей определяли уровни эстрадиола ("Dia. Metra S.r.l.", Италия) и прогестерона ("Хема-Медика", Россия) иммуноферментным методом. Учет результатов вели с помощью планшетного анализатора "Bionhit" BP 800 при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку осуществляли непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна—Уитни, корреляционный анализ проводили по Спирмену [2].

Результаты и их обсуждение

При исследовании непосредственного влияния ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и макрофагов перитонеальной полости *in vitro* гормон, независимо от дозы, статистически значимо угнетал количество и поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофилов и моноцитов периферической крови, а также макрофагов перитонеальной полости и не влиял на фагоцитарную активность эозинофилов (табл. 1). В то время как в эксперименте *in vivo* на неиммунизированных животных ХГ не изменял фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и макрофагов перитонеальной полости (табл. 2).

Введение ХГ животным как до, так и после иммунизации статистически значимо повышало уровень АОК в селезенке (рис. 1), что подтверждает

Таблица 1

Влияние ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов в системе *in vitro* ($n = 10$)

Показатель	Контроль	ХГ 10 МЕ	ХГ 100 МЕ
<i>Нейтрофилы периферической крови</i>			
ПФ	27,7 ± 1,76	19,4 ± 1,56*	21,1 ± 0,54*
ИФ	1,21 ± 0,02	1,21 ± 0,03	1,37 ± 0,07
ФЧ	0,34 ± 0,02	0,23 ± 0,02*	0,29 ± 0,02*
<i>Моноциты периферической крови</i>			
ПФ	60,5 ± 5,65	51,3 ± 6,08	37,8 ± 5,06*
ИФ	2,07 ± 0,07	1,94 ± 0,44	1,28 ± 0,22
ФЧ	1,41 ± 0,02	0,98 ± 0,23	0,48 ± 0,09
<i>Эозинофилы периферической крови</i>			
ПФ	35,6 ± 3,93	44,4 ± 3,93	43,9 ± 5,65
ИФ	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
ФЧ	0,36 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,28 ± 0,04
<i>Макрофаги перитонеальной полости</i>			
ПФ	73,6 ± 2,57	56,9 ± 1,79*	49,7 ± 4,60*
ИФ	1,86 ± 0,09	1,68 ± 0,03	1,64 ± 0,07
ФЧ	1,38 ± 0,10	0,95 ± 0,03*	0,83 ± 0,09*

Примечание. Здесь и в табл. 3 одна звездочка — $p < 0,05$ по отношению к контролю, две звездочки — $p < 0,05$ по отношению к низкой дозе гормона; n — число животных в группе.

ранее полученные нами данные [6]. Одновременная оценка процессов фагоцитоза показала, что на антигеннезависимом этапе формирования гуморального иммунного ответа высокая доза ХГ (200 МЕ/мышь) дает выраженный стимулирующий эффект на функциональную активность клеток неспецифической резистентности, повышая общую поглотительную активность и количество фагоцитирующих моноцитов периферической крови. На антигензависимом этапе формирования гуморального иммунного ответа ХГ также в дозе 200 МЕ/мышь увеличивает количество фагоцитирующих перитонеальных макрофагов и усиливает их

Таблица 2

Влияние ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов у неммунизированных животных *in vivo* ($n = 10$)

Показатель	Контроль	ХГ 20 МЕ	ХГ 200 МЕ
<i>Нейтрофилы периферической крови</i>			
ПФ	24,80 ± 2,34	28,64 ± 2,31	26,00 ± 2,23
ФЧ	0,41 ± 0,07	0,43 ± 0,04	0,41 ± 0,04
ИФ	1,59 ± 0,12	1,49 ± 0,04	1,53 ± 0,08
<i>Моноциты периферической крови</i>			
ПФ	38,80 ± 5,72	44,81 ± 4,55	34,02 ± 3,02
ФЧ	0,51 ± 0,12	0,60 ± 0,13	0,47 ± 0,08
ИФ	1,24 ± 0,17	1,25 ± 0,17	1,40 ± 0,21
<i>Эозинофилы периферической крови</i>			
ПФ	42,59 ± 5,46	35,93 ± 3,96	36,50 ± 3,99
ФЧ	0,43 ± 0,05	0,38 ± 0,03	0,42 ± 0,04
ИФ	1,00 ± 0,00	1,11 ± 0,11	1,20 ± 0,13
<i>Макрофаги перитонеальной полости</i>			
ПФ	50,11 ± 2,03	58,80 ± 4,15	57,05 ± 2,49
ФЧ	0,98 ± 0,05	1,15 ± 0,12	1,15 ± 0,08
ИФ	1,98 ± 0,10	1,93 ± 0,11	1,92 ± 0,06

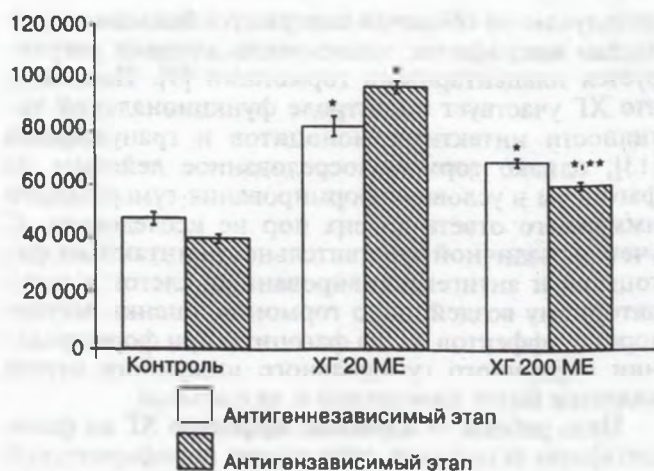


Рис. 1. Влияние ХГ на образование АОК на различных этапах формирования гуморального иммунного ответа.

Одна звездочка — $p < 0,05$ по отношению к контролю; две звездочки — $p < 0,05$ по отношению к низкой дозе гормона.

Таблица 3

Влияние ХГ на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и макрофагов перитонеальной полости с учетом этапов формирования гуморального иммунного ответа ($n = 10$)

Показатель	Контроль	ХГ 20 МЕ	ХГ 200 МЕ
<i>Антигеннезависимый этап</i>			
<i>Нейтрофилы периферической крови</i>			
ПФ	21,87 ± 2,16	22,50 ± 2,29	22,90 ± 1,64
ФЧ	0,32 ± 0,05	0,32 ± 0,03	0,33 ± 0,03
ИФ	1,44 ± 0,06	1,44 ± 0,09	1,43 ± 0,08
<i>Моноциты периферической крови</i>			
ПФ	39,47 ± 5,56	38,43 ± 5,58	60,2 ± 6,3* **
ФЧ	0,53 ± 0,04	0,52 ± 0,09	0,8 ± 0,09* **
ИФ	0,38 ± 0,06	0,42 ± 0,07	0,67 ± 0,12*
<i>Эозинофилы периферической крови</i>			
ПФ	37,88 ± 5,83	36,50 ± 3,99	52,00 ± 5,00**
ФЧ	0,38 ± 0,06	0,42 ± 0,07	0,67 ± 0,12
ИФ	1,00 ± 0,00	1,10 ± 0,10	1,23 ± 0,13
<i>Макрофаги перитонеальной полости</i>			
ПФ	76,34 ± 1,36	77,61 ± 1,48	77,65 ± 1,84
ФЧ	1,95 ± 0,09	2,23 ± 0,14	2,06 ± 0,13
ИФ	2,55 ± 0,10	2,86 ± 0,15	2,65 ± 0,16
<i>Антигензависимый этап</i>			
<i>Нейтрофилы периферической крови</i>			
ПФ	23,45 ± 1,87	31,2 ± 2,15*	27,90 ± 3,69
ФЧ	0,36 ± 0,04	0,51 ± 0,06*	0,42 ± 0,06
ИФ	1,51 ± 0,08	1,60 ± 0,07	1,49 ± 0,04
<i>Моноциты периферической крови</i>			
ПФ	37,34 ± 6,61	45,67 ± 4,19	38,04 ± 4,70
ФЧ	0,46 ± 0,10	0,48 ± 0,05	0,61 ± 0,15
ИФ	1,24 ± 0,20	1,05 ± 0,05	1,75 ± 0,59
<i>Эозинофилы периферической крови</i>			
ПФ	43,43 ± 5,05	44,17 ± 3,94	41,76 ± 6,06
ФЧ	0,43 ± 0,05	0,44 ± 0,04	0,47 ± 0,08
ИФ	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,10 ± 0,10
<i>Макрофаги перитонеальной полости</i>			
ПФ	60,80 ± 3,05	61,87 ± 3,24	68,7 ± 1,52*
ФЧ	1,64 ± 0,14	1,79 ± 0,18	2,13 ± 0,14*
ИФ	2,68 ± 0,15	2,84 ± 0,17	3,08 ± 0,15



Рис. 2. Влияние ХГ на уровень половых стероидов.

а — влияние инъекций ХГ на уровень эстрадиола в сыворотке крови; б — влияние инъекций ХГ на уровень прогестерона в сыворотке крови

поглотительную способность, а доза 20 МЕ/мышь стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови (табл. 3).

Исследование уровня половых стероидов, индуцированных ХГ, показало, что инъекции гормона ни до (антигеннезависимый этап), ни после иммунизации (антигензависимый этап) не влияют на уровень эстрадиола, но статистически значимо повышают уровень прогестерона (рис. 2). В группе животных, получавших инъекции ХГ в дозе 200 МЕ/мышь, выявлена достоверная положительная корреляция между количеством фагоцитирующих перитонеальных макрофагов и концентрацией прогестерона в сыворотке крови ($R = 0,70$, $p < 0,05$). Таким образом, разнонаправленность эффектов ХГ в системе *in vitro* и *in vivo*, по всей вероятности, связана с гонадотропным действием гормона.

Анализируя полученные данные, можно говорить о сложном многокомпонентном контроле со стороны ХГ за функциональной активностью клеток неспецифической резистентности. Обладая выраженной фагоцит-депрессивной активностью *in vitro*, ХГ в условиях целостного организма либо не проявляет присущее ему действие, либо дает оппозитные стимулирующие эффекты. Если в первом случае иммунодепрессивную активность гонадотропина нивелируют индуцированные им половые стероиды, то во втором случае стимуляция фагоцитоза связана не только с повышением уровня эндогенных половых стероидов, но и с антигенной нагрузкой на иммунную систему. Необходимо подчеркнуть, что результатом гормонального действия является не изолированная активность ХГ и половых стероидов, а их комплексное воздействие на функциональную активность клеток-мишеней.

Исследования показали, что ХГ и активированный им синтез эндогенного прогестерона создают условия для преобладания гуморальных иммунных реакций и стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови и макрофагов перитонеальной полости, что, по-видимому, спо-

собствует эффективной модуляции неспецифических защитных реакций организма при физиологически протекающей беременности. Кроме этого, гормонозависимая активация фагоцитов периферической крови и перитонеальной полости может служить одним из механизмов защиты плода от возможных патогенов, определяя высокий уровень системы естественного иммунитета в целом.

Выводы

1. *In vitro* ХГ угнетает фагоцитарную активность нейтрофилов, моноцитов периферической крови, а также перитонеальных макрофагов.
2. Инъекции ХГ неиммунизированным животным не влияют на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и макрофагов перитонеальной полости.
3. Введение ХГ самкам мышей приводит к повышению уровня эндогенного прогестерона независимо от этапа дифференцировки иммунокомпетентных клеток.
4. На пике формирования гуморального иммунного ответа ХГ одновременно повышает уровень АОК в селезенке и стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови и макрофагов перитонеальной полости независимо от этапа дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баграмян Э. Р. // Акуш. и гин. — 1984. — № 4. — С. 8—12.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1999.
3. Димитров Д. Я. Хориальный гонадотропин человека: Пер. с болг. — М., 1979.
4. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем. — М., 1987.
5. Каплин В. Н. Нетрадиционная иммунология инфекции. — Пермь, 1996.
6. Ширшев С. В. // Успехи соврем. биол. — 1998. — Т. 118, № 1. — С. 69—85.
7. Ширшев С. В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999.
8. Ширшев С. В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 2002. — Т. 1—2.
9. Alexander G., Zimmerman M., Lehmann R. et al. // Domest. An. Endocrinol. — 1998. — Vol. 15, N 15. — P. 377—387.
10. Abrahams V. M., Kim Y. M., Straszewski S. L. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2004. — Vol. 51, N 4. — P. 275—282.
11. Albrecht E. D., Pepe G. J. // Endocr. Rev. — 1990. — Vol. 11. — P. 124—150.
12. Jerne N. K., Nordin A. A. // Science. — 1963. — Vol. 140. — P. 405—405.
13. Feinberg B. B., Anderson D. J., Steller M. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 3. — P. 586—591.

Поступила 24.05.06

◆ ОБЗОРЫ

© Л. Я. РОЖИНСКАЯ, 2007

УДК 615.272.2.03:616.71-007.234-055.2].036.8:33

Л. Я. Рожинская

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИВАЛОСА (СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА) У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПОРОЗОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Эпидемиология остеопороза и экономические последствия связанных с ним переломов

Значимость заболевания в современном обществе и медицине определяется его распространенностью, тяжестью течения и исходов, экономическим бременем для государства и общества в целом. Остеопороз (ОП) — системное метаболическое заболевание скелета, в основе которого лежит снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов. По мнению ВОЗ, ОП сегодня занимает ведущее место по заболеваемости и смертности населения [5, 12]. Одно из российских исследований [1] показало, что в 2001 г. ОП страдало около 5,066 млн российских женщин, а к 2020 г. их количество вырастет до 5,846 млн. При денситометрическом обследовании людей в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ в Москве ОП выявлен у 33,8% женщин и у 26,9% мужчин [11]. О распространенности ОП можно также судить по следующим цифрам: если риск заболевания раком молочной железы у женщин в течение всей жизни составляет 9%, то риск переломов костей вследствие ОП достигает 30%. Больные с переломами шейки бедра составляют до 20% от общего числа пациентов травматологических отделений [5].

Социальная значимость ОП определяется его последствиями — переломами тел позвонков и трубчатых костей. Самое серьезное осложнение ОП — перелом проксимального отдела бедренной кости, с которым связаны наибольшие показатели смертности, инвалидности и медико-социальных затрат, чем при других остеопоротических переломах вместе взятых.

Показатели смертности в течение первого года после перелома составляют 12—40%. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, 1/3 утрачивают способность к самообслуживанию, нуждаются в длительном уходе, теряют независимость [12, 18].

В исследовании, проведенном в Екатеринбурге [6], среди 193 пациентов старше 50 лет, перенесших перелом бедренной кости, летальность в течение первого года составила 45%, что в 7 раз превысило смертность в общей популяции того же возраста. Среди оставшихся в живых только 9,4% вернулись к независимому образу жизни, 33% через год оставались прикованными к постели, у 42,4% активность была ограничена кватирой.

Общие затраты общества, связанные с ОП, оценить достаточно сложно, так как они включают в себя оплату больничных листов, потерю рабочих дней, стоимость пребывания в стационаре, в реабилитационных центрах и домах для престарелых, стоимость лекарственных препаратов, эндопротезирование. Тем не менее проведен целый ряд зарубежных исследований [18, 19, 22], появляются также и отечественные работы [3, 6], посвященные анализу экономических затрат на лечение переломов, в том числе связанных с ОП.

В одном из исследований, проведенном в США, было подсчитано, что стоимость остеопоротических переломов в этой стране составляет 10—13 млрд долларов ежегодно для популяции в 250 млн человек, а с учетом 5% инфляции эта цифра может возрасти до 60 млрд долларов и более в течение 30 лет [12].

Еще в одном американском исследовании показано, что общая стоимость лечения переломов в США может достигать 20 млрд долларов в год [21] (табл. 1).

Стоимость лечения по поводу ОП в госпиталях 13 стран Европы достигает свыше 3 млн евро ежегодно. В России имеются лишь единичные работы

Таблица 1

Ежегодные затраты в США, связанные с различными типами переломов

Виды затрат	Затраты на все переломы, тыс. долларов США	Затраты на переломы бедра, тыс. долларов США
Прямые затраты:		
обслуживание госпитализированных пациентов	7 185 000	3 077 000
обслуживание амбулаторных пациентов	1 818 000	778 000
услуги терапевта	1 460 000	403 000
услуги других врачей	290 000	11 000
лекарства	66 000	5 000
обслуживание в домах престарелых	2 830 000	1 565 000
предоплата и административные услуги	794 000	339 000
товары и услуги, не относящиеся к здоровью	2 048 000	875 000
Непрямые затраты:		
заболеваемость	3 003 000	1 415 000
смертность	607 000	260 000
Всего...	20 101 000	8 728 000

по анализу экономических затрат на лечение переломов [3—8, 19]. Так, по данным, полученным в Екатеринбурге (население 1,4 млн человек), общие затраты на лечение переломов шейки бедра и дистального отдела предплечья у людей в возрасте 50 лет и старше составляют 10 млн руб. в год [2].

Причинами столь значительных различий в стоимости лечения переломов могут быть не только сложившиеся цены на медицинские услуги в нашей стране, но и объем и качество оказываемой помощи пациентам с переломами, в том числе и низкая хирургическая активность при переломах бедра. Например, стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (Ярославль) составила 1 166 765 руб. [6].

При изучении эпидемиологии ОП возникает ряд вопросов, так как собственно низкая минеральная плотность кости (МПК) — основной диагностический критерий наличия и риска развития перелома, не является причиной жалоб. СОП, как правило, не обращаются за медицинской помощью до появления боли в спине, изменения осанки или клинических переломов различной локализации [12]. При этом частота переломов увеличивается с возрастом, достигая максимума в 70 лет и старше. Анализ динамики частоты переломов шейки бедренной кости выявил статистически значимое увеличение частоты переломов за последние годы [9, 10, 12]. По данным Центра демографии и экологии человека, люди старше 60 лет — самая быстрорастущая часть населения, которая уже сегодня составляет в России 16%, а к 2015 г. достигнет 20% [12]. Оценка мировой тенденции показала, что старение популяции приведет к двукратному увеличению частоты переломов бедра между 2005—2050 гг.

В соответствии с современными требованиями лекарственная терапия, предназначенная для лечения и профилактики ОП, должна снижать частоту и риск переломов, обеспечивать прирост массы кости, улучшать качество жизни. Патогенетическая терапия ОП традиционно включает препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов — СМЭР, эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды и др.), а также препараты кальция, витамина D и его активных метаболитов [4, 10].

В 2005 г. на российском рынке появился новый препарат для лечения женщин с ОП в период постменопаузы и с целью профилактики периферических и позвоночных переломов — стронция ранелат (бивалос), который одновременно уменьшает резорбцию кости и стимулирует ее образование.

Клиническая эффективность и безопасность стронция ранелата

Одним из важных компонентов клинико-экономического анализа является изучение эффективности и безопасности исследуемого препарата по сравнению с имеющимися аналогами. Высокая эффективность, хорошая переносимость, низкий профиль побочных эффектов даже при высокой стоимости лекарственного средства могут стать ре-

шающими аргументами в выборе препарата и оценке его как экономически целесообразного вмешательства. В крупномасштабных исследовательских программах по изучению эффективности и безопасности бивалоса SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (The Treatment Of Peripheral Osteoporosis) [17, 20] приняли участие 75 центров в 11 европейских странах и Австралии.

В проспективном 4-летнем рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SOTI изучали эффективность и безопасность стронция ранелата в профилактике переломов позвонков у женщин с ОП в постменопаузе [13, 17]. Было исследовано 1649 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и старше (средний возраст 69 лет). В результате исследования показано, что по сравнению с плацебо стронция ранелат через 3 года лечения, по данным рентгенографии, уменьшает частоту новых позвоночных переломов на 41%, а новых клинических (симптоматических) переломов позвонков — на 38%.

В проспективном 5-летнем рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании TROPOS изучали эффективность и безопасность стронция ранелата в снижении частоты периферических переломов у женщин с постменопаузальным ОП [15, 20]. Была обследована 5091 женщина с ОП в возрасте 70 лет и старше (средний возраст 77 лет) и МПК шейки бедра $< 0,600 \text{ г/см}^2$. У 33% пациенток на исходном этапе выявлен один или более перенесенный позвоночный перелом. Через 3 года наблюдения было установлено, что по сравнению с плацебо стронция ранелат уменьшает частоту основных переломов, связанных с ОП, на 19%, а также снижает риск периферических переломов на 16%. Риск позвоночных переломов, по данным рентгенографии, уменьшается на 41% [20]. Риск переломов бедренной кости достоверно снижался в подгруппе повышенного риска (МПК шейки бедра ниже $-3,0 \text{ SD}$ по Т-критерию) на 36%.

На основании опросника SF 36 показано, что применение стронция ранелата повышает качество жизни пациентов с ОП по сравнению с плацебо [17, 20].

Высокая клиническая эффективность и безопасность бивалоса доказывают целесообразность обсуждения клинико-экономических характеристик применения стронция ранелата у женщин с ОП в постменопаузе.

Клинико-экономическая целесообразность применения стронция ранелата

Клинико-экономический анализ целесообразности применения стронция ранелата до настоящего времени проведен лишь в Швеции, с учетом перспектив применения препарата в этой стране [14]. Тем не менее можно предположить, что в государствах с похожей эпидемиологической картиной ОП, например, скандинавского региона, будут выявлены сходные показатели экономической эффективности лечения.

Таблица 2

Анализ экономической эффективности стронция ранелата в базовом случае, согласно данным клинических исследований SOTI и TROPOS

Показатель	Терапия стронция ранелатом		Без лечения		Добавочные величины	
	SOTI	TROPOS	SOTI	TROPOS	SOTI	TROPOS
Затраты, шведские кроны:						
стоимость перелома	10 900	151 065	11 925	161 154	-1 025	-10 088
вмешательства	16 633	16 144	0	0	16 633	16 144
потребление—производство	2 474 630	2 001 281	2 468 313	1 997 846	6 317	3 434
Всего...	2 502 163	2 168 490	2 480 238	2 159 000	21 925	9 490
Эффективность:						
годы жизни	12,49	8,73	12,45	8,71	0,032	0,019
QALY	9,39	6,38	9,34	6,34	0,046	0,037
Затраты/эффективность, шведские кроны:						
затраты на прибавленные годы жизни	200 377	248 378	199 137	247 826	678 259	503 507
затраты на QALY	266 549	340 009	265 526	340 472	472 586	259 643

Наиболее распространенным способом оценки экономической эффективности новой терапевтической стратегии является разностный анализ затрат и эффективности, при котором различные альтернативные подходы сравниваются в отношении затрат (стоимость вмешательства и стоимость заболевания) и полученных результатов (показатель QALY — годы жизни с сохраненным качеством). Соотношение стоимость/эффективность в цитируемом исследовании анализировали с помощью модели Маркова, которая была разработана и применялась для аналогичной оценки показателя стоимость/эффективность антиостеопоротических препаратов в Швеции, Дании и Великобритании [13, 15, 16].

В исследовании Borgström F. и соавт. [14] все затраты рассчитывали в ценах 2004 г. и в шведских кронах (1 доллар США = 8,089 шведской кроны). Стоимость стронция ранелата составляет 12,02 шведской кроны в сутки; препарат продается в упаковках по 84 пакетика, стоимость лекарства в год — 4389 шведских крон в год (542,6 доллара США). Эта сумма сопоставима с ценой годового лечения бивалосом в России (16 800 руб. или 629,2 доллара США).

В Швеции решение об экономической эффективности терапевтической стратегии принимает соответствующий административный орган. Оценка стоимости QALY получена на основании статистических показателей жизни, установленных

Шведской национальной дорожной администрацией (Swedish National Road Administration), и составляет примерно 655 000 шведских крон [19]. В этой пороговой величине учтены также затраты на прибавленные годы жизни. В группах шведских женщин в постменопаузальном периоде с ОП, имеющих характеристики, сходные с популяциями в исследованиях SOTI и TROPOS, вычисленная стоимость на один прибавленный год QALY в моделях симуляции базового случая (472 586 шведских крон для пациенток SOTI и 259 643 шведские кроны для пациенток TROPOS) была меньше, чем указанная величина QALY (655 000 шведских крон), в связи с чем можно утверждать, что стронция ранелат действительно экономически выгодный лекарственный препарат по сравнению с отсутствием лечения [14]. Результаты исследования представлены в табл. 2.

При анализе подгрупп пациенток в возрасте 74 лет и более, имевших Т-индекс ниже -2,4, а также пациенток старше 80 лет подтверждено, что применение стронция ранелата уменьшает затраты, связанные с заболеванием, по сравнению с отсутствием лечения.

Анализируя перспективы широкого использования стронция ранелата у российских женщин с ОП в постменопаузе, следует отметить, что цена упаковки препарата в настоящее время (саше 2 г № 28) колеблется в широком диапазоне: 1000—1600 руб. Средняя стоимость упаковки в розничной сети со-

Таблица 3

Стоимость месяца терапии стронция ранелатом (бивалос) по сравнению с алендроновой кислотой (фосамакс), ибандронатом (бонвива) и кальцитонином (миакальцик) с целью профилактики переломов у женщин с ОП в постменопаузе

МНН*/торговое наименование	Упаковка	Режим дозирования	Средняя стоимость упаковки, руб (диапазон цен)	Стоимость 1 месяца терапии, руб	Стоимость 1 года терапии, руб
Стронция ранелат (бивалос)	Саше 2 г № 28	2 г/сут, ежедневно	1300 (1000—1600)	1400	16 800
Алендроновая кислота (фосамакс)	Таблетки 70 мг № 4	70 мг 1 раз в нед.	1600 (1500—2200)	1700	20 400
Ибандронат (бонвива)	Таблетки 150	150 мг 1 раз в 1 мес.	1500 (1300—1600)	1500	18 000
Кальцитонин (миакальцик)	Аэрозоль назальный 200 МЕ, 14 доз	200 МЕ/сут ежедневно	2500 (2000—4000)	5000	30 000 2 мес. лечения/2 мес. перерыв и т. д.

Примечание. *МНН — международное непатентованное название.

ставляет 1300 руб. (около 50 долларов США) за упаковку, в то время как рекомендуемая суточная доза препарата составляет 2 г (1 саше) в сутки. Таким образом, стоимость лечения стронция ранелатом обойдется примерно в 47 руб/сут. (1,7 доллара США), что составит 1400 руб. (53 доллара США) в месяц.

Сравнительный анализ стоимости месячного и годового курса лечения стронция ранелатом (бивалос) с препаратами для лечения ОП: алендроновой кислотой (фосамакс), ибандронатом (бонвива) и кальцитонином (миакальцик) с целью профилактики переломов у женщин с постменопаузальным ОП представлен в табл. 3 [даны усредненные цены на препараты в московских аптеках (на сайте www.medlux.ru) в ноябре 2006 г.].

Заключение

В связи с высокой распространенностью ОП и связанных с ним переломов, приводящих к значительным экономическим потерям государства, важнейшей задачей является широкое внедрение в практику новых методов профилактики и лечения ОП. В соответствии с современными требованиями лекарственная терапия должна снижать частоту и риск переломов, обеспечивать прирост массы кости, улучшать качество жизни пациентов, быть экономически обоснованной.

Одним из современных высокоэффективных лекарственных средств, предназначенных для профилактики переломов у женщин с ОП в период постменопаузы, является бивалос (стронция ранелат). В зарубежных многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях доказана высокая эффективность и безопасность стронция ранелата в отношении позвоночных и периферических переломов у женщин с ОП в постменопаузе. В шведском клинко-экономическом исследовании было показано, что по сравнению с отсутствием лечения стронция ранелат характеризуется выгодным соотношением затраты/эффективность при лечении женщин с постменопаузальным ОП. Таким образом, можно предполагать клинко-экономическую целесообразность применения бивалоса с целью профилактики переломов у женщин с постменопаузальным ОП в России. Эффективность стронция ранелата сопоставима с другими лекарственными средствами, применяющимися в настоящее время для лечения ОП. Бивалос хорошо переносится

пациентами, удобен в применении и обеспечивает высокий уровень комплаентности, по результатам исследований SOTI и TROPIS, комплаентность при терапии бивалосом составляет более 85% [16, 19]. Учитывая высокую эффективность бивалоса, его хорошую переносимость и приемлемую стоимость, можно предполагать, что он окажется оптимальным препаратом и с позиции клинко-экономического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Карпов О. И., Сметник В. П. и др. // Качественная клиническая практика. — 2003. — № 4.
2. Евстигнеева Л. П., Лесняк О. М., Пивень А. И. // Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 2. — С. 2—6.
3. Ершова О. Б., Семенова О. В., Дегтярев А. А. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 9—10.
4. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. — М., 2005.
5. Лепарский Е. А., Скрипникова И. А. Социально-экономические аспекты остеопороза. <http://www.cir.ru>.
6. Лесняк О. М. // Тезисы докладов 3-го Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб., 2000. — С. 76—77.
7. Лесняк О. М. // Руководство по остеопорозу. — М., 2003. — С. 469—481.
8. Меньшикова Л. В., Храмова Н. А., Ершова О. Б. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — № 1. — С. 8—11.
9. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Аникин С. Г. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 3. — С. 2—6.
10. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. // Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. — М., 2003. — С. 10—53.
11. Торопцова Н. В., Баркова Т. В., Михайлов Е. Е. и др. // Тезисы докладов 3-го Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб., 2000. — С. 73—76.
12. Торопцова Н. В., Михайлова Е. Е., Беневоленская Л. И. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 24 (248). — С. 1582—1585.
13. Borgström F., Zethraeus N. // Lakartidningen. — 2003. — Vol. 100. — P. 36—40.
14. Borgström F., Jönsson B., Strom O., Kanis J. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 9. — P. 1781—1793.
15. Jönsson L., Borgström F., Zethraeus N. // Ugeskr. Laeg. — 2003. — Vol. 165. — P. 4112—4116.
16. Kanis J. A., Borgström F., Johnell B. et al. // Osteoporos. Int. — 2004. — Vol. 5. — P. 344—350.
17. Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 459—468.
18. National Osteoporosis Foundation // Osteoporos. Int. — 1998. — Vol. 8. — Suppl. 4. — P. 51—58.
19. Persson U., Hjelmgren J. // Lakartidningen. — 2003. — Vol. 100. — P. 3436—3437.
20. Reginster J. Y., Seeman E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 2816—2822.
21. <http://www.gutron.ru> Значение зависимых от возраста переломов.
22. Wiktorowicz M. E., Goeree R., Papaioannou A. et al. // Osteoporos. Int. — 2001. — Vol. 12. — P. 271—278.

Поступила 14.12.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.61+617.586]-02:616.379-008.64]-085

Г. Ю. Страхова, А. Ю. Токмакова, Г. Р. Галстян

ОСОБЕННОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

К настоящему времени в научной литературе накоплен большой объем сведений о проблемах профилактики и лечения поздних осложнений сахарного диабета, которые во многом определяют продолжительность и качество жизни больных. Одним из наиболее тяжелых осложнений является синдром диабетической стопы (СДС) — комплекс патологических изменений периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, представляющих непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. Трофические язвы нижних конечностей регистрируются в течение жизни 15–20% всех больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [1, 3]. При этом добиться первичного заживления дефекта удается только в 63–81% случаев. У 85% пациентов длительно незаживающие вследствие генерализации инфекционного процесса и/или нарушения кровоснабжения раны приводят к развитию гангрены и последующим ампутациям [4, 10, 18].

Среди факторов, повышающих риск развития раневых дефектов и препятствующих их заживлению, особенно важно выделить диабетическую нефропатию (ДН), которая регистрируется у 82,7% пациентов с СДС, причем у 16% — на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. В связи с выраженными микрососудистыми нарушениями, в том числе и поражением *vasa nervorum*, у больных с ДН происходит более значительное, по сравнению с пациентами без ДН, снижение всех видов чувствительности [38]. Установлено, что на всех стадиях ДН отмечается усиление моторной нейропатии. Это ведет к слабости и атрофии внутренних мышц стопы, нарушению баланса между флексорами и экстензорами, проявляющегося пролапсом головок плюсневых костей, и, как следствие, к повышению плантарного давления, что повышает риск образования раневых дефектов в области стоп [30]. Сопутствующая ДН пролиферативная ретинопатия вызывает снижение остроты зрения, что в сочетании с потерей защитной чувствительности затрудняет адекватный уход за стопами и приводит к повышенной травматизации кожи при их обработке [8, 53]. Гипопротеинемия и отеки нижних конечностей у больных с ХПН также способствуют возникновению хронических раневых дефектов и замедлению их заживления [2, 23]. Отеки приводят к существенному увеличению размеров стопы и изменению упруго-эластических свойств ее тканей, повышая вероятность возникновения потертостей в местах сдавливания обувью, а также препятствуют нормальной вазомоторике и формированию адекватного воспалительного отве-

та на повреждение. Это может играть определенную роль в снижении способности к элиминации инфекционного агента [2]. Анемия, развивающаяся вследствие ДН, обуславливает гипоксию тканей, что увеличивает продолжительность заживления ран. Уже на стадии микроальбуминурии регистрируются артериальная гипертензия и дислипидемия, которые ускоряют развитие атеросклероза артерий нижних конечностей [36, 53]. Кроме того, в ряде случаев ХПН имеются ограничения в проведении адекватной антибактериальной терапии, что в условиях нарушенного кровотока значительно повышает риск развития гангрены и связанной с ней ампутации конечности. Известно, что частота ампутаций нижних конечностей у пациентов с ХПН в 10 раз выше, чем в общей популяции больных сахарным диабетом [25, 45, 67, 68]. Выживаемость больных с СДС и нарушенной азотовыделительной функцией почек достоверно ниже, чем пациентов без ДН [22, 47, 50].

Помимо язвенных дефектов, в симптомокомплекс диабетической стопы входит диабетическая нейроостеоартропатия — асептическое деструктивное поражение скелета конечностей, ассоциированное с диабетической нейропатией. Возможно, что нарушения обмена кальция и вторичный гиперпаратиреоз, имеющиеся при ХПН, могут вносить существенный вклад в развитие данной патологии.

Широкая распространенность язвенных поражений нижних конечностей у пациентов с ДН, длительность их эпителизации, склонность к рецидивированию, недостаточная эффективность существующих консервативных методов лечения привлекают внимание врачей разных специальностей и заставляют искать новые подходы к терапии, что позволит в перспективе отсрочить или полностью избежать хирургического лечения, приводящего к инвалидизации больного. В данном обзоре мы попытались обобщить опыт консервативного лечения СДС у больных с ДН, представленный в современной литературе.

В 1999 г. в Нидерландах принято Международное соглашение по диабетической стопе, согласно которому основными принципами терапии больных с поражениями нижних конечностей на фоне сахарного диабета являются: компенсация углеводного обмена, разгрузка пораженного участка, коррекция возможной ишемии, борьба с инфекцией, санация раневого дефекта, использование атравматичных перевязочных средств [19].

Сначала рассмотрим общие факторы, препятствующие закрытию дефекта, и возможные пути их

устранения. Основными причинами незаживления раны служат нагрузка на пораженную конечность, ишемия мягких тканей нижних конечностей и раневая инфекция [1].

Нагрузка на пораженную конечность

Целый ряд исследований показал, что большинство язвенных дефектов стоп локализируются в местах максимальной вертикальной нагрузки [2, 13]. К ним относится проекция головок плюсневых костей и пятка. Снижение болевой и проприоцептивной чувствительности приводит к тому, что рана остается незамеченной и больной продолжает ходить. Это ведет к дальнейшей травматизации раны и делает невозможным ее заживление. Поэтому важнейшим условием закрытия трофической язвы является полное устранение воздействия нагрузки на рану. Даже несколько шагов в течение дня могут серьезно замедлить ее заживление [17]. Метод разгрузки выбирается индивидуально, в зависимости от локализации язвы, физической активности пациента и других индивидуальных факторов. Используются как строгий постельный режим и кресло-каталка, так и разгрузочный "полубашмак", костыли, иммобилизирующая повязка [3].

Ишемия мягких тканей нижних конечностей

Ишемические дефекты наиболее часто развиваются на фоне недостаточного кровотока вследствие окклюзии артерий голени. При нейропатических поражениях может возникнуть вторичная ишемия из-за сдавления тканей в основании раны и закрытия капилляров. В результате поражения автономного звена периферической нервной системы происходит нарушение трофики миоцитов сосудистой стенки, сопровождающееся отложением кальция, следствием чего является медиакальциноз артерий голени. В результате артерия становится ригидной трубкой с фиксированным диаметром. Это создает предпосылки для развития "функциональной" ишемии, вызывающей гипоксию тканей в ситуациях, требующих увеличения объемного кровотока, например, при воспалении [7, 37]. Сопутствующий хронической ране инфекционный процесс ведет к осаждению нейтрофилов на стенках и в просвете артериол и венул, что усугубляет недостаток кровоснабжения [7, 57].

Такие внешние факторы, как гипотермия, стресс или боль могут повышать симпатический тонус и ухудшать перфузию ткани. Снижение уровня кислорода нарушает фагоцитарную способность лейкоцитов, препятствует продукции коллагена, замедляет эпителизацию.

В ряду терапевтических методов, применяемых при лечении облитерирующего атеросклероза, на первом месте стоят эндоваскулярные вмешательства (баллонная ангиопластика, стентирование) и шунтирование. Выбор операции зависит от локализации и протяженности окклюзии. Наряду с реваскуляризацией, для улучшения перфузии тканей используют и медикаментозные средства: антиагреганты, препараты простагландина E₁, низкомолекулярные гепарины, гликозоаминогликаны. Те-

рапия включает также обязательный отказ от курения, поддержание нормогликемии, лечение артериальной гипертензии, коррекцию гиперлипидемии и гипергомоцистеинемии.

Раневая инфекция

Помимо ишемии, значительно повышают риск ампутации нижних конечностей также инфекционные осложнения [16]. Различные микроорганизмы определяются практически во всех хронических ранах. У больных сахарным диабетом, в связи со снижением иммунитета, появление в ране вирулентной флоры ведет к выраженному и продолжительному воспалительному ответу. Происходит перманентная продукция воспалительных медиаторов типа простагландина E₂, тромбоксана и постоянный приток нейтрофилов, которые выделяют цитолитические ферменты и свободные радикалы кислорода. Локальный тромбоз и накопление вазоконстрикторных метаболитов усиливают тканевую гипоксию, что способствует размножению бактерий и вызывает дальнейшую деструкцию ткани. Быстрая пролиферация мелких сосудов ведет к формированию хрупких грануляций, а уменьшение количества фибробластов ассоциируется с нарушением продукции коллагена [24].

Диагностировать инфекцию в хронической ране может быть трудно, так как переход от стадии колонизации к стадии развернутой раневой инфекции почти незаметен. Однако существует одна общая особенность всех инфицированных ран — неспособность к заживлению, часто с прогрессивным ухудшением состояния дефекта. К внешним признакам поверхностной инфекции относят: отсутствие заживления, развитие рыхлых хрупких или обильных ярко-красных грануляций, увеличение количества экссудата, появление новых очагов некроза в основании раны. Признаками глубокой инфекции являются боль в области раны, увеличение размеров язвы, повышение местной температуры, зона гиперемии шириной более 1–2 см, обнажение костных структур [31]. Для более точной диагностики раневой инфекции используют бактериологическое исследование биоптата ткани или соскоба с поверхности язвы.

Назначение системных антибиотиков не всегда приводит к коррекции бактериального обсеменения раны, особенно у пациентов с сопутствующим нарушением функции почек. Для борьбы с инфекцией могут быть использованы и другие методы, включающие повышение защитных сил организма, хирургическую обработку и санацию раны, использование местных антисептиков и антибиотиков [57].

Хирургическая обработка позволяет удалить из раны некротизированные ткани, фибрин и другие вещества, являющиеся потенциальным субстратом для развития микроорганизмов, что усиливает местную иммунную защиту, вызывает высвобождение тканевых цитокинов и факторов роста, ослабляет инфекционный процесс [48].

Антисептики, используемые для местного применения, не должны обладать токсическим действием на грануляционную ткань и фибробласты. Таковыми являются: йодпovidон, хлоргексидин.

дин, мирамистин, диоксидин. При поверхностных раневых дефектах с ограниченной инфекцией могут применяться местные антимикробные средства.

В связи с ростом бактериальной резистентности особое внимание заслуживают медикаменты для местного лечения ран, в состав которых входит ионизированное серебро. Это вещество имеет широкий спектр антибактериальной активности и в настоящее время входит в состав целого ряда перевязочных средств, включающих губки, альгинаты кальция, гидроколлоиды, гидрофобные и повязки на сетчатой основе [59].

При генерализации раневой инфекции, появлении панникулита, распространяющегося на расстояние более 1 см от краев раны, вовлечении глубоко лежащих структур, развитии общеклинических признаков инфекции (лихорадка, ухудшение общего состояния пациента) должна назначаться системная антибактериальная терапия.

При ХПН, вследствие снижения экскреции антибиотика почками, происходит накопление препарата в крови, что приводит к усилению основного эффекта одновременно с увеличением числа побочных и токсических проявлений. Усиление основного действия обусловлено также уменьшением связывания лекарственного препарата с альбумином крови. Поэтому у больных ХПН предпочтительнее использовать антибиотики, которые метаболизируются печенью и не нуждаются в коррекции дозы [3, 5]: левомицетин, оксациллин, диклоксациллин, новобиоцин, фузидин, макролиды, рифампицин, линкомицин, амфотерицин, метронидазол. Такие препараты, как тобрамицин, ванкомицин, цефалоспорины, метициллин, фторхинолоны, требуют существенного уменьшения дозы. Наиболее нефротоксичны и способны нарушить остаточную функцию почек: гентамицин, неомицин, тетрациклины, стрептомицин, пролонгированные сульфаниламиды, нитрофураны, неграм, невиврамон. Эти препараты не должны использоваться для лечения больных с ДН. Оптимальным является подбор антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования.

При ХПН степень усиления основного действия лекарств обратно пропорциональна уровню остаточной функции почек, поэтому доза препарата определяется в соответствии с клиренсом креатинина. Для подсчета интервала между разовыми терапевтическими дозами используют следующую формулу [5]:

$$t_{\text{хпн}} = T1/2_{\text{норм}} \cdot 100/\text{клиренс креатинина},$$

где $t_{\text{хпн}}$ — интервал между разовыми терапевтическими дозами, ч; $T1/2_{\text{норм}}$ — нормальный период полувыведения препарата, ч.

Предпочтительным является парентеральный путь введения лекарства, так как у больных с нарушенной функцией почек пероральный прием антибиотиков в высоких дозах легко приводит к дисбактериозу, эрозивному повреждению слизистой желудочно-кишечного тракта с риском кровотечений, нередко массивных. При выборе терапии пероральными антибиотиками их целесообразно со-

четать с блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов и средствами, нормализующими кишечную флору.

Методы оценки раневых дефектов

Несмотря на разнообразные подходы к общей патогенетической терапии СДС, принципы местного лечения хронических ран различной этиологии во многом схожи. Однако анализ данных литературы не позволяет сформировать единое мнение о методах оценки состояния раны [29]. До настоящего времени не стандартизирована терминология, используемая для описания дефектов, не достигнуто согласие в выборе параметров, контролируемых в ходе лечения.

Для удобства клиницистов в 2004 г. было предложено ведение медицинской документации пациентов с хроническими раневыми дефектами по системе MEASURE, включающей следующие ключевые параметры оценки раны: размер (длина, ширина, глубина и площадь), экссудат (количество и качество), внешний вид (основание раны, тип ткани и ее количество), болевой синдром (характер и интенсивность боли), деструкция (наличие или отсутствие), мониторинг (регулярный контроль всех параметров), край (состояние краев раны и окружающей кожи) [6, 39]. Эта система позволяет стандартизировать терминологию, используемую для описания местного статуса, и может применяться при проведении сравнительных исследований эффективности того или иного метода терапии с точки зрения доказательной медицины.

Местное лечение раневого дефекта

В последнее время взгляды на тактику местного ведения хронических ран претерпели значительные изменения. Многие авторы предлагают разделить хронические раны на "заживающие" и "незаживающие", т. е. те, для которых имеющиеся на сегодняшний день стандартные методы лечения неэффективны [26, 28]. В этом случае рекомендуют использовать новые передовые технологии, к которым относят препараты на основе факторов роста, повязки с ингибиторами металлопротеиназ, ауто-трансплантацию, а также дополнительные методы терапии (электростимуляцию, ультразвуковую кавитацию, воздействие вакуумом и др.) [27]. Для своевременного выявления подобных пациентов и точной оценки предполагаемой эффективности терапевтических мероприятий необходимо использовать объективные и стандартизированные методы мониторинга процесса заживления ран.

Следует подчеркнуть, что успех использования даже высокотехнологичных современных перевязочных средств достигается только в том случае, если они накладываются на хорошо подготовленное и очищенное раневое основание. Оптимальная подготовка раны требует полного удаления всех нежизнеспособных тканей, создания баланса влажности. Кожные трансплантаты не приживаются, если уровень микроорганизмов в ране более $1,0 \cdot 10^6$ колониеобразующих единиц на 1 г ткани [15].

Несколько лет назад была сформулирована новая концепция обработки раны, главным принципом которой является перевод хронической раны в острую путем удаления как некротических тканей, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата [57]. Для того чтобы объяснить необходимость подобной обработки, важно понять молекулярные процессы, участвующие в закрытии раны.

Процессы заживления хронических и острых ран во многом отличаются. Для хронических дефектов характерны неправильное ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, неспособность к реэпителизации и удлинение воспалительной стадии [20, 56, 63]. Гиперпролиферация эпидермиса краевой зоны препятствует нормальной миграции клеток по поверхности раневого основания, вероятно, вследствие ингибирования апоптоза в клеточных популяциях кератиноцитов и фибробластов. Фибробласты, выделенные из краев хронических язв, утрачивают способность к пролиферации и показывают сниженный ответ на экзогенное применение факторов роста [41, 52]. Другим важным различием является уровень воспалительных цитокинов. В острых ранах он достигает своего пика через несколько дней с момента травмы и затем, при отсутствии инфекции, возвращается к исходно низким значениям. В хронических ранах он постоянно нарастает [61]. Экссудат незаживающей раны имеет низкий уровень факторов, стимулирующих пролиферацию клеток, — пептидоподобного тромбоцитарного фактора роста, интерлейкина-6 и трансформирующих факторов роста. Кроме того, в нем обнаружены сниженное содержание глюкозы и повышенная протеолитическая активность, что способствует замедлению эпителизации и заживления.

По данным R. Lobmann [42, 43], концентрация матриксных металлопротеиназ (ММП) в хронических диабетических язвах достоверно выше, чем в острых: ММП-1 — в 65 раз, ММП-2 — в 3 раза, ММП-2 — в 6 раз, ММП-8 — в 2 раза и ММП-9 — в 14 раз. Экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП-2) в 2 раза ниже. Более высокая концентрация матриксных металлопротеиназ и сериновой протеазы в экссудате хронической раны вызывает перманентную деструкцию ткани, что ведет к расщеплению или распаду межклеточного вещества, необходимого для реэпителизации, и, следовательно, препятствует ее закрытию [32, 33, 64]. Кроме того, протеазы могут разрушать факторы роста и цитокины, необходимые для заживления [11, 58, 60].

Выявление повышенных уровней воспалительных цитокинов и протеаз в хронических ранах, наряду с низкой митогенной активностью и слабым клеточным ответом, и привело к созданию концепции, которая утверждает, что при лечении хронических ран должна быть воспроизведена молекулярная среда острой раны. Именно обработка раны способствует ее переходу из состояния хронической в острую, приводит к активации эндогенных процессов регенерации тканей.

Таким образом, местное лечение должно включать постоянную обработку и очищение раны, контроль уровня экссудата и устранение бактериаль-

ного дисбаланса, чему способствует использование современных перевязочных средств [14]. Выбор перевязочного материала определяется типом раны, отсутствием или наличием местного воспаления, количеством экссудата и фазой раневого процесса. Смена повязки должна быть безболезненной и атравматичной для растущего эпителия, грануляционной ткани и интактной кожи по краю раны. Кроме того, повязка должна обладать высокой абсорбирующей способностью и предотвращать мацерацию краев раны, поддерживать влажную среду в ране, обеспечивать адекватный газо- и термообмен, препятствовать вторичному инфицированию раны. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует перевязочных материалов, удовлетворяющих всем требованиям сразу. Поэтому на разных стадиях раневого процесса применяют средства, обладающие различными свойствами.

В настоящее время, в связи с прогрессом в изучении биохимических и морфологических особенностей раневого процесса, появились новые высокотехнологичные перевязочные материалы, применение которых способствует ускорению заживления хронических язв. Например, доказана эффективность и безопасность использования аппликаций тромбоцитарного фактора роста в виде геля для стимуляции закрытия упорно незаживающих ран [65]. Проводятся исследования эффективности использования коллагенсодержащих препаратов и ингибиторов ММП [9, 21, 32, 46, 62]. Имеются данные, что уменьшению активности ММП и ускорению заживления раны способствуют также средства, изменяющие уровень pH, и повязки с некристаллическим серебром [50, 56, 66].

Правильное и своевременное использование современных перевязочных материалов позволяет ускорить процесс заживления раневых дефектов нижних конечностей, значительно снизить риск ампутаций и уменьшить затраты на лечение больных с СДС. Однако, несмотря на появление новых средств местной терапии раны, положительный результат может быть достигнут только при их сочетании с эффективным общим лечением пациента. Не следует также забывать об адекватной разгрузке пораженной конечности и повышении комплаентности больного путем его обучения [3, 4, 14].

Заключение

Таким образом, у больных с ДН, особенно на стадии ХПН, более высокий риск развития язвенных дефектов стоп, последующих ампутаций и смертности. Однако консервативное лечение этих пациентов и сохранение опорной функции стопы могут быть высокоэффективными, хотя и требуют дальнейшей разработки и анализа [35, 46, 54]. Гангрена и высокие ампутации могут и должны быть предотвращены [12, 23, 55].

Данная группа больных нуждается в более тщательном наблюдении, обязательном обучении правилам ухода за стопами, обеспечении профилактической подиатрической помощью и при необходимости индивидуальной ортопедической обувью [40, 49, 55]. Учитывая то, что заживление язвенных дефектов стоп у них ограничено множеством фак-

торов, требуется мультидисциплинарный подход в лечении. Выбор терапевтической стратегии должен учитывать также социально-экономические условия и способность больного следовать рекомендациям врача [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики, лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Сборник лекций для врачей. — М., 2003.
2. Бреговский В. Б., Зайцев А. А. и др. // Поражение нижних конечностей при сахарном диабете. — СПб., 2004. — С. 17–43.
3. Дедов И. И., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Удовиченко О. В. Синдром диабетической стопы. Пособие для врачей. — М., 2003.
4. Международное соглашение по диабетической стопе. — М., 2000.
5. Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. // Лечение почечной недостаточности: Руководство для врачей. — М., 1999. — С. 363.
6. Токмакова А. Ю., Страхова Г. Ю., Галстян Г. Р. // Сахарный диабет. — 2005. — № 1. — С. 42–48.
7. Храмылин В. Н. // Синдром диабетической стопы: Метод. пособие для самоподготовки слушателей циклов усовершенствования врачей. — Ярославль, 2005. — С. 13.
8. Шестакова М. В. // Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей / Под ред. И. И. Дедова. — М., 2003. — С. 8–16.
9. Agren M. S., Mirastschijski U., Karlsmark T., Saarialho-Kere U. K. // Exp. Dermatol. — 2001. — Vol. 10, N 5. — P. 337–348.
10. Albrant D. H. // Am. J. Pharm. Assoc. — 2000. — Vol. 40, N 4. — P. 467–474.
11. Armstrong D. G., Jude E. B. // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 92, N 1. — P. 12–18.
12. Bernard G. J., Brad C. A., Berns J. S., Powe N. R. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 2. — P. 613–620.
13. Boulton A. J. // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15. — Suppl. 4. — P. S57–S59.
14. Bouza C., Munoz A., Amate J. M. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 218–229.
15. Browne A. C., Vearncombe M., Sibbald R. G. // Ost. Wound Mgt. — 2001. — Vol. 47, N 10. — P. 44–49.
16. Calle-Pascual A. L. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 1686–1689.
17. Cavanagh P., Ulbrecht J., Caputo G. // The Diabetic Foot / Eds J. Bowker, M. Pfeifer. — 6-th Ed. — St Louis, 2001. — P. 125–195.
18. Chipchase S. Y., Treece K. A., Pound N. et al. // Diabet. Med. — 2005. — Vol. 22, N 9. — P. 1258–1266.
19. The Consensus of diabetic foot Supplement. — Amsterdam, 2003.
20. Cook H., Davies K. J., Harding K. G., Thomas D. W. // J. Invest. Dermatol. — 2000. — Vol. 115, N 2. — P. 225–233.
21. Cullen B. et al. // Wound Repair Regen. — 2002. — Vol. 10, N 1. — P. 16–25.
22. Cusick M. et al. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 3. — P. 617–625.
23. Deery H. G. 2-nd, Sangeorzan J. A. // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 15, N 3. — P. 953–981.
24. Dow G., Browne A., Sibbald R. G. // Ost. Wound Mgt. — 1999. — Vol. 45, N 8. — P. 23–27; 29–40.
25. Eggers P. W., Gohdes D., Pugh J. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 4. — P. 1524–1533.
26. Enoch S., Harding K. // Wounds. — 2003. — Vol. 15, N 7. — P. 213–229.
27. Falanga V. // Wound Repair Regen. — 2000. — Vol. 8, N 5. — P. 347–352.
28. Falanga V. // EWMA J. — 2004. — Vol. 4, N 2. — P. 11–13.
29. Falangan M. // Br. J. Nurs. — 1997. — Vol. 6, N 1. — P. 6–11.
30. Fernando D. J., Hutchison A., Veves A. et al. // Diabet. Med. — 1991. — Vol. 8, N 3. — P. 223–225.
31. Gardner S. E., Frantz R. A., Doebbeling B. N. // Wound Repair Regen. — 2001. — Vol. 9, N 3. — P. 178–186.
32. Ghatnekar O., Persson U., Willis M. // J. Wound Care. — 2002. — Vol. 11, N 2. — P. 70–74.
33. Gillard J. A., Reed M. W. R., Buttle D. et al. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 295–304.
34. Greener B., Hughes A. A., Bannister N. P., Douglass J. // J. Wound Care. — 2005. — Vol. 14, N 2. — P. 59–61.
35. Griffiths G. D., Wieman T. J. // Arch. Surg. — 1990. — Vol. 125, N 12. — P. 1567–1569.
36. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. // J. Diabet. Complicat. — 1998. — Vol. 12, N 4. — P. 193–196.
37. Hosokawa K., Kuriyama S., Astumi Y. et al. // Ther. Apheres. Dialys. — 2005. — Vol. 9, N 2. — P. 161–166.
38. Jarmuzewska E. A., Mangoni A. A. // J. Intern. Med. — 2005. — Vol. 258, N 1. — P. 38–44.
39. Keast D. H., Bowering K., Evans A. W. et al. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12. — Suppl. 3. — P. S1–S17.
40. Lawrence A. // EDTNA ERCA J. — 2004. — Vol. 30, N 3. — P. 153–156.
41. Lerman O. Z., Galiano R. D., Armour M. et al. // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 162, N 1. — P. 303–312.
42. Lobmann R., Ambrosch A., Schultz G. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 7. — P. 1011–1016.
43. Lobmann R., Schultz G., Lehnert H. // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 461–471.
44. Logar C. M., Pappas L. M., Ramkumar N., Beddhu S. // BMC Nephrol. — 2005. — Vol. 6, N 1. — P. 3.
45. Margolis D. J., Allen-Taylor L. A., Hoffstad O., Berlin J. A. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 230–236.
46. Marston W. A., Usala A., Hill R. S. et al. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 3. — P. 243–247.
47. Morbach S., Quante C., Ochs H. R. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 9. — P. 1689–1690.
48. Mulder G. D., Vande Berg J. S. // J. Am. Pediatr. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 92, N 1. — P. 34–37.
49. Neil J. A., Knuckey C. J., Tanenberg R. J. // Nephrol. Nurs. J. — 2003. — Vol. 30, N 1. — P. 39–43.
50. O'Hare A. M., Feinglass J., Reiber G. E. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15, N 2. — P. 427–434.
51. Paddock H. N., Schultz G. S., Perrin K. J. U. et al. // Wound Repair Regen. — 2002. — Vol. 10. — P. A45.
52. Pratsinis H., Giannouli C. C., Zervolea I. et al. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12, N 3. — P. 374–383.
53. Ratzmann K. P., Drzimalla E., Raskovic M. // Med. Klin. — 1994. — Bd 89, N 9. — S. 469–472.
54. Richbourg M. J. // EDTNA ERCA J. — 1998. — Vol. 24, N 4. — P. 4–10.
55. Ritz E., Koch M., Fliser D., Schwenger V. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. B80–B83.
56. Stamenkovic I. // J. Pathol. — 2003. — Vol. 200, N 4. — P. 448–464.
57. Schultz G. S., Sibbald R. G., Falanga V. et al. // Wound Repair Regen. — 2003. — Vol. 11, N 2. — Suppl. — P. S1–S28.
58. Schultz G. S., Mozingo D., Romanelli M., Claxton K. // Wound Repair Regen. — 2005. — Vol. 13, N 4. — Suppl. — P. S1–S11.
59. Sibbald R. G., Williamson D., Orsted H. L. et al. // Ost. Wound Mgt. — 2000. — Vol. 46. — P. 14–35.
60. Trengrove N. J., Stacey M. C., Macauley S. et al. // Wound Repair Regen. — 1999. — Vol. 7, N 6. — P. 442–452.
61. Trengrove N. J., Bielefeldt-Ohmann H., Stacey M. C. // Wound Repair Regen. — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 13–25.
62. Veves A. et al. // Arch. Surg. — 2002. — Vol. 137, N 7. — P. 822–827.
63. Wall S. J., Bevan D., Thomas D. W. et al. // J. Invest. Dermatol. — 2002. — Vol. 119, N 1. — P. 91–98.
64. Watelet J. B., Claeys C., Cauwenberge P. V., Bachert C. // Wound Repair Regen. — 2004. — Vol. 12, N 4. — P. 412–418.
65. Wieman T. J., Smiell J. M., Su Y. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 5. — P. 822–827.
66. Wright J. B., Orsted H. L., Burrell R. E. // 11-th Conference of the European Wound Manag. Assoc. — Monpele, 2001. — P. 35.
67. Yasuhara H., Naka S., Yanagie H., Nagawa H. // Wld J. Surg. — 2002. — Vol. 26, N 11. — P. 1360–1364.
68. Young B. A., Maynard C., Reiber G., Boyko E. J. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 2. — P. 495–501.

Поступила 09.10.06