

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4.2007

Том 53

Министерство здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
ФГУ Эндокринологический
научный центр Росмедтехнологий

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

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. Чечеткина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Е. А. Бакаева*

Сдано в набор 10.04.2007.
Подписано в печать 29.05.2007.
Формат 60 × 88 1/8.
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 9,16.
Усл. кр.-отт. 11,27.
Уч.-изд. л. 7,32.
Заказ 928.

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. № 4. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2007

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 53

июль—август

4 • 2007

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Бондарь И. А., Алина А. Р., Воронина Е. Н.* Связь полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с развитием инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа 3
- Редькин Ю. А., Древал А. В., Богомолов В. В.* Влияние орлистата на постпрандиальную гликемию в пероральном тесте толерантности к глюкозе и другие метаболические параметры у больных сахарным диабетом 2-го типа 7
- Редькин Ю. А., Древал А. В., Богомолов В. В.* Сравнительная оценка эффективности монотерапии метформином и орлистатом у больных сахарным диабетом 2-го типа 12
- Суплотова Л. А., Храмова Е. Б., Старкова О. Б., Суплотов С. Н., Южакова Н. Ю., Фомина С. В.* Референтные значения 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в период гестации 19
- Шульгина В. Ю., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А.* Факторы риска тиреотоксической кардиомиопатии 22
- Самсонова Л. Н., Чубарова Д. Ю., Пыков И. М., Ибрагимова Г. В., Боженко Т. С., Бебишева Н. И., Емец Л. А., Цветкова Н. И., Касаткина Э. П.* Тиреоидный статус женщин детородного возраста, проживающих в условиях умеренного йодного дефицита 26
- Горобец В. Ф.* Тиреопатии у детей из юго-западного региона Калужской области, облученных после аварии на Чернобыльской АЭС внутриутробно и в первые недели после рождения 29
- Румянцева У. В., Румянцев П. О., Ильин А. А., Заletaев Д. В., Медведев В. С.* Особенности диагностической и лечебной тактики при семейном раке щитовидной железы 32
- Молитвословова Н. Н., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А.* Российский консенсус по диагностике, лечению и мониторингу акромегалии (проект) 37

Заметки из практики

- Кирилюк М. Л., Слынько О. А.* Гистиоцитоз, центральный несахарный диабет и беременность 42

Обзоры

- Аметов А. С., Кочергина И. И., Елизарова Е. П.* Опыт применения дивикора при сахарном диабете 2-го типа 44
- Сыркин А. Л., Куприна И. В., Полтавская М. Г., Стручкова Т. Я., Пивник А. В.* Влияние лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований головы и шеи на функцию и структуру щитовидной железы 51

Хроника

- Бабичев В. Н.* Материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов, посвященные молекулярным и биохимическим аспектам эндокринологии 55

Некролог

- Памяти Старковой Н. Т. 56

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Bondar I. A., Alina A. R., Voronina Ye. N.* Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism with the development of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes 3
- Redkin Yu. A., Dreval A. V., Bogomolov V. V.* Effect of orlistat on postprandial glycemia in the oral glucose tolerance test and on other metabolic parameters in patients with type 2 diabetes 7
- Redkin Yu. A., Dreval A. V., Bogomolov V. V.* Comparative evaluation of the efficiency of monotherapy with metformin and orlistat in patients with type 2 diabetes 12
- Suplotova L. A., Khramova Ye. B., Starkova O. B., Suplotov S. N., Yuzhakova N. Yu., Fomina S. V.* The reference values of 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone in the gestational period 19
- Shulgina V. Yu., Fadeyev V. V., Melnichenko G. A.* Risk factors of thyrotoxic cardiomyopathy 22
- Samsonova L. N., Chubarova D. Yu., Pykov I. M., Ibragimova G. V., Bozhenko T. S., Bebisheva N. I., Yemets L. A., Tsvetkova N. I., Kasatkina E. P.* The thyroidal status in childbearing-aged women living in a moderate iodine-deficient area 26
- Gorobets V. F.* Thyropathy in the children from a south-western area of the Kaluga Region, irradiated in utero and in the first birth weeks after Chernobyl atomic power station accident 29
- Rumyantseva U. V., Rumyantsev P. O., Ilyin A. A., Zaletayev D. V., Medvedev V. S.* Diagnosis and treatment policy in familial thyroid cancer 32
- Molivoslova N. N., Rozhinskaya L. Ya., Melnichenko G. A.* Russian consensus on the diagnosis, treatment, and monitoring of acromegalia (draft) 37

Clinical Notes

- Kirilyuk M. L., Slynko O. A.* Histiocytosis, central diabetes insipidus, and pregnancy 42

Reviews

- Ametov A. S., Kochergina I. I., Yelizarova Ye. P.* Experience with divicor used in type 2 diabetes 44
- Syrkin A. L., Kuprina I. V., Poltavskaya M. G., Struchkova T. Ya., Pivnik A. V.* Impact of radiotherapy and chemotherapy for malignancies of the head and neck on thyroidal function and structure 51

Current Events

- Babichev V. N.* Proceedings of the 5th All-Russian Congress of Endocrinology on the Molecular and Biochemical Aspects of Endocrinology 55

Obituary

- In memory of Starkova N. T. 56

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.127.005.8-02:616.379-008.641-092-07-575

И. А. Бондарь¹, А. Р. Алина¹, Е. Н. Воронина²**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА**¹Новосибирский государственный медицинский университет, ²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

С целью изучения частоты встречаемости полиморфного локуса С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и его связи с уровнем гомоцистеина (ГЦ) и развитием инфаркта миокарда обследованы 118 пациентов с СД 2-го типа с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без ИБС в возрасте 45–60 лет. Контрольную группу составили 89 человек (доноры крови). Выявлены статистически значимые различия частоты встречаемости аллелей Т677 и С677, локуса С677С между группами больных СД 2-го типа с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда и здоровыми людьми. Установлено, что аллель Т677 гена МТГФР связан с повышенным риском развития инфаркта миокарда у пациентов с СД 2-го типа (OR = 1,879, p = 0,029). Сочетание локуса Т677Т гена МТГФР с гипергомоцистеинемией у больных СД 2-го типа с ИБС тесно связано с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и может оказывать существенное влияние на течение ИБС.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, метилентетрагидрофолатредуктаза.

A hundred and eighteen patients aged 45-60 years who had type 2 diabetes (T2D) with and without coronary heart disease (CHD) were examined to study the frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism in T2D and its association with the level of homocysteine (HC) and the development of myocardial infarction (MI). A control group included 89 blood donors. Statistically significant differences were found in the frequency of alleles T677 and C677, genotype C677C between the groups of patients with T2D, CHD, and prior MI and the control group. Allele T677 of the MTHFR gene was associated with a higher risk of MI in patients with T2D (OR = 1.879; p = 0.029). A combination of genotype T677T of the MTHFR gene with hyperhomocysteinemia in patients with T2D is closely related to other risk factors of cardiovascular diseases and may have a significant impact on the course of CHD.

Key words: diabetes, coronary heart disease, myocardial infarction, methylenetetrahydrofolate reductase.

Наиболее частой причиной снижения качества и продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа является сердечно-сосудистая патология. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД возрастает более чем в 2 раза, а частота инфаркта миокарда — в 3–5 раз по сравнению с общей популяцией [1, 15].

Патогенез этих осложнений многофакторный и связан как с недостаточным метаболическим контролем СД, так и с иммунологическими и гормональными сдвигами, изменениями в системе гемостаза. В последние годы особое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) придается генетическим нарушениям [2–4].

В настоящее время ведутся интенсивные работы по изучению одного из генетических маркеров ССЗ — полиморфизма гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и его роли в формировании этой патологии. При полиморфизме гена МТГФР происходит замена цитозина на тимин в 677-м нуклеотиде (С677Т), в результате этого фермент оказывается термолabileльным и его активность снижается на 30–65%. Последнее приводит к нарушению процессов реметилирования гомоцистеина (ГЦ) в метионин и развитию гипергомоцистеинемии [2, 4].

По данным многочисленных исследований при гомозиготном генотипе (Т677Т) гена МТГФР уровень ГЦ выше, чем при гомозиготном (С677С) и ге-

терозиготном генотипе (С677Т). Считается, что гомозиготный генотип Т677Т может быть фактором риска развития атеросклероза [7, 8].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости полиморфизма гена МТГФР (С677Т) у больных СД 2-го типа и его связь с уровнем ГЦ и развитием инфаркта миокарда.

Материалы и методы

Генетический материал получен и проанализирован у 118 больных СД 2-го типа в возрасте от 45 до 60 лет. Продолжительность заболевания в среднем составила $7,8 \pm 5,7$ года. Для оценки влияния полиморфизма гена МТГФР на развитие ИБС больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 69 больных СД 2-го типа с ИБС, средний возраст $53,6 \pm 4,4$ года, в этой группе у 42 человек (у 18 мужчин и 24 женщин) в анамнезе был инфаркт миокарда, средний возраст $53,7 \pm 7,5$ года.

2-ю группу составили 49 больных СД 2-го типа без ИБС (15 мужчин и 34 женщины), средний возраст $52,1 \pm 4,3$ года.

Критерии исключения из 1-й и 2-й групп: возраст пациента до 45 лет и старше 60 лет; наличие у пациента хронической почечной недостаточности, обострения сопутствующих хронических заболеваний, гнойно-некротических осложнений, В₁₂-фо-

лиеведефицитной анемии, а также лечение фолиевой кислотой или витаминами группы В в течение последнего месяца.

В контрольную группу вошли 89 человек (доноры крови) в возрасте от 45 до 60 лет без нарушений углеводного обмена и атеротромботических проявлений в анамнезе.

Всем больным проводили полное клинико-лабораторное обследование. ИБС выявляли холтеровским мониторингом ЭКГ на аппарате Markett HELLIGE и тредмилметрией на аппарате HELLIGE CardioSoft V3.0.

Уровень ГЦ определяли иммуноферментным методом на анализаторе закрытого типа IMMULITE 2000 наборами Homocysteine (AXSIS) с использованием реактивов фирмы-производителя (ОРС, США) в Новосибирском НИИ туберкулеза МЗ РФ, ООО "Лабораторная диагностика" (зав. лабораторией — канд. мед. наук В. В. Романов).

Исследуемым материалом для молекулярно-генетического анализа служили соскобы буккальных эпителиальных клеток. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфные участки амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции на амплификаторе "Erppendorf", использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН. Исследование проводила группа фармакогеномики ИХБФМ СО РАН (руководитель — канд. биол. наук М. Л. Филипенко).

Статистический анализ проводили с применением пакетов прикладных программ "Биостат" и "Statistica 6.0". Все данные приведены в виде средних арифметических значений и их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию согласия χ^2 Пирсона. Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали относительный риск (OR — odds ratio) по формуле:

$$OR = a \cdot d / b \cdot c,$$

где a — частота анализируемого аллеля у больных; b — частота анализируемого аллеля в контрольной выборке; c и d — суммарная частота остальных аллелей у больных и в контрольной группе соответственно. При $OR = 1$ ассоциация отсутствовала, при $OR > 1$ имела место положительная ассоциация аллеля с заболеванием ("фактор риска"), при $OR < 1$ — отрицательная ассоциация аллеля с за-

болеванием, протективное действие данного аллеля.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000 г. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение

В данном исследовании анализ полиморфизма гена МТГФР у больных СД 2-го типа выявил преобладание нормального аллеля С677, который определялся у 75,4% пациентов. При этом аллель Т677, который в некоторых исследованиях зарекомендовал себя как маркер ССЗ [8, 9], отмечался у 24,6% больных СД 2-го типа и у 21,9% лиц контрольной группы ($OR = 1,161$, $С. I. = [0,731 - 1,844]$, $\chi^2 = 0,40$, $p = 0,52$) (табл. 1). Частота встречаемости генотипов соответствовала закону Харди-Вайнберга (см. табл. 1). У 35,6% обследуемых больных СД 2-го типа встречался гетерозиготный генотип С677Т, у 57,6% — гомозиготный (нормальный) генотип С677С, у 6,8% больных — гомозиготный генотип Т677Т. Статистически значимое различие в частотах встречаемости генотипов С677С, С677Т и Т677Т между больными СД 2-го типа и контрольной группой не выявлено (см. табл. 1). При расчете стратификационного риска получена некоторая ассоциация СД 2-го типа с аллелем Т677 ($OR = 1,1$), гомозиготным генотипом Т677Т ($OR = 1,2$) и гетерозиготным генотипом С677Т ($OR = 1,1$), однако данная ассоциация не являлась достоверной.

Существуют данные о более высоком риске развития ИБС у людей с гомозиготным генотипом Т677Т [4, 6].

Среди задач данного исследования было изучение полиморфизма гена МТГФР как одного из факторов, влияющих на обмен ГЦ и на развитие ИБС. По результатам исследования у больных с ИБС были достоверно выше следующие показатели: длительность течения СД и артериальной гипертензии (АГ), уровень гликемии натощак и после еды, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Также при наличии ИБС зарегистрированы более высокие уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженные показатели липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 2). Полученные результаты не противоречат данным литературы, повышенный уровень указанных

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа и в контрольной группе

Выборка	Аллель, n (%)		Генотип, n (%)			Соответствие закону Харди-Вайнберга (χ^2 , $df = 1$), p
	С677	Т677	С677С	С677Т	Т677Т	
Больные СД 2-го типа (n = 118)	178 (75,4)	58 (24,6)	68 (57,6)	42 (35,6)	8 (6,8)	0,664651
Контрольная группа (n = 89)	139 (78,1)	39 (21,9)	55 (61,8)	29 (32,6)	5 (5,6)	0,652185

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС

Показатель	СД 2-го типа с ИБС	СД 2-го типа без ИБС
Длительность СД, годы	8,7 ± 5,9	6,5 ± 5,2*
Длительность АГ, годы	10,3 ± 5,7	7,5 ± 5,3*
Гликемия натощак, ммоль/л	8,3 ± 1,8	7,2 ± 1,4*
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	11,2 ± 1,9	8,7 ± 2,04*
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	9,8 ± 1,7	7,7 ± 1,4*
HbA _{1c} , %	10,2 ± 1,9	8,9 ± 2,2*
ОХС, ммоль/л	6,4 ± 1,3	5,4 ± 1,0*
ТГ, ммоль/л	2,8 ± 1,2	1,9 ± 0,9*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 ± 0,22	1,28 ± 0,14*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,0 ± 1,3	3,3 ± 0,9*
КА, ЕД	5,4 ± 1,3	4,4 ± 0,9*

Примечание. КА — коэффициент атерогенности. * — достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

показателей у пациентов с СД сопровождается возрастанием риска ССЗ [10, 13].

А. Engbersen и соавт. [8], А. Gardemann и соавт. [9] выявили наличие ассоциации гомозиготного генотипа Т677Т гена МТГФР с ССЗ [8, 9]. Другие исследователи не обнаружили связи между данным полиморфизмом и сосудистой патологией [4, 7].

В нашем исследовании частота аллеля Т677 гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС достоверно не отличалась и составила 26,8 и 21,4% соответственно (табл. 3).

При анализе распределения генотипов гена МТГФР у 7,3% больных СД 2-го типа с ИБС и у 6,1% пациентов без ИБС выявлено наличие гомозиготного (Т677Т) генотипа МТГФР (см. табл. 3). Гетерозиготный генотип С677Т преобладал у больных 1-й группы (с СД 2-го типа и ИБС), по сравнению с больными 2-й группы (с СД 2-го типа без ИБС) — 39,1 и 30,6% случаев соответственно. При

расчете стратификационного риска выявлена некоторая ассоциация СД 2-го типа в сочетании с ИБС с аллелем Т677 (OR = 1,3), гомозиготным генотипом Т677Т (OR = 1,4) и гетерозиготным генотипом С677Т (OR = 1,3), однако данная ассоциация не являлась достоверной. Аналогичные данные описаны и другими авторами. В группе французских, шведских и австралийских больных с ССЗ также не выявлена ассоциация аллеля Т677 и генотипа Т677Т гена МТГФР с атеросклеротическим поражением коронарных артерий [6, 7, 14].

В исследованиях японских ученых выявлена высокая частота аллеля Т677 у больных с повторными инфарктами миокарда и корреляция данного аллеля с уровнем ГЦ в сыворотке крови [11, 12]. В исследовании А. Gardemann и соавт., опубликованном в 1999 г., был проанализирован полиморфизм С677Т гена МТГФР почти у 2500 европейцев с ангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий. Авторы отмечали, что носители гомозиготного генотипа Т677Т имеют более высокий показатель атеросклеротического поражения коронарных артерий, чем лица, несущие хотя бы 1 аллель С677 [9].

В связи с этим был проведен анализ полиморфизма гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе инфаркта миокарда. Пациенты с СД 2-го типа с инфарктом миокарда в анамнезе отличались от контрольной группы по частоте встречаемости аллеля Т677 (OR = 1,879, С. I. = [1,059–3,333], $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,029$) и С677 (OR = 0,532, С. I. = [0,300–0,944], $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,029$). У больных с перенесенным инфарктом миокарда реже, чем в контрольной группе, наблюдался гомозиготный генотип С677С (OR = 0,420, С. I. [0,199–0,890], $\chi^2 = 5,24$, $p = 0,022$). Обнаружена также высокая частота генотипа С677Т и Т677Т (50 и 9,5% соответственно) в этой группе больных по сравнению с контрольной группой (32,6 и 5,6% соответственно), но данное различие носило

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС и без ИБС

Выборка	Аллель, n (%)		Генотип, n (%)			Соответствие закону Харди—Вайнберга (χ^2 , $df = 1$), p
	С677	Т677	С677С	С677Т	Т677Т	
Больные СД 2-го типа с ИБС (n = 69)	101 (73,2)	37 (26,8)	37 (53,6)	27 (39,1)	5 (7,3)	0,980493
Больные СД 2-го типа без ИБС (n = 49)	77 (78,6)	21 (21,4)	31 (63,3)	15 (30,6)	3 (6,1)	0,524539

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда, с ИБС без инфаркта миокарда и без ИБС

Выборка	Аллель, n (%)		Генотип, n (%)			Соответствие закону Харди—Вайнберга (χ^2 , $df = 1$), p
	С677	Т677	С677С	С677Т	Т677Т	
Больные СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда (n = 42)	55 (65,5)	29 (34,5)	17 (40,5)	21 (50,0)	4 (9,5)	0,492288
Больные СД 2-го типа с ИБС и без инфаркта миокарда (n = 27)	46 (85,2)	8 (14,8)	20 (74,1)	6 (22,2)	1 (3,7)	0,534416
Больные СД 2-го типа без ИБС (n = 49)	77 (78,6)	21 (21,4)	31 (63,3)	15 (30,6)	3 (6,1)	0,524539
Контрольная группа (n = 89)	139 (78,1)	39 (21,9)	55 (61,8)	29 (32,6)	5 (5,6)	0,652185

Таблица 5

Полиморфный локус (С677Т) гена МТГФР и уровень ГЦ в сыворотке крови у больных СД 2-го типа и в контрольной группе

Параметр	Контрольная группа	СД 2-го типа с ИБС	СД 2-го типа без ИБС
МТГФР С677С	8,8 ± 1,8	13,2 ± 3,9*	11,2 ± 4,6*
МТГФР С677Т	10,4 ± 2,3	14,5 ± 6,5	12,1 ± 4,7
МТГФР Т677Т	12,5	15,8 ± 4,1	13,8 ± 7,5

Примечание. * — достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,05$.

недостовверный характер (табл. 4). Носители аллеля Т677 имели повышенный риск развития инфаркта миокарда (OR = 1,879, С. I. = [1,059-3,333], $\chi^2 = 4,72$, $p = 0,029$).

У больных с инфарктом миокарда в анамнезе частота встречаемости полиморфизма гена МТГФР была выше по сравнению не только со здоровыми людьми, но и с пациентами с СД без ИБС и с ИБС, но без инфаркта миокарда. Так, аллель Т677 определялся у 34,5% больных с инфарктом миокарда, у 14,8% больных без перенесенного инфаркта миокарда и у 21,4% больных без ИБС ($\chi^2 = 7,78$, $p = 0,02$) (см. табл. 4). В группе пациентов с СД 2-го типа и перенесенным инфарктом миокарда обнаружено преобладание гетерозиготного С677Т ($\chi^2 = 6,43$, $p = 0,04$) и гомозиготного Т677Т ($\chi^2 = 0,93$, $p = 0,62$) генотипа по сравнению с пациентами с СД 2-го типа с ИБС и без инфаркта миокарда и СД 2-го типа без ИБС (см. табл. 4).

Известно, что полиморфизм гена МТГФР может быть одной из причин повышения ГЦ. У больных СД 2-го типа отмечались более высокие значения ГЦ, чем у лиц контрольной группы: $14,0 \pm 5,2$ ммоль/л при наличии СД 2-го типа и ИБС ($p = 0,001$), $11,6 \pm 4,8$ ммоль/л при СД и отсутствии ИБС и $9,38 \pm 5,4$ ммоль/л в контрольной группе. При распределении результатов исследования ГЦ в зависимости от полиморфизма гена МТГФР оказалось, что и у здоровых людей, и у больных СД (в 1-й и 2-й группах) наибольший уровень ГЦ выявлен при гомозиготном генотипе Т677Т (табл. 5). У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе при гомозиготном и гетерозиготном генотипе Т677Т и С677Т выявлены наибольшие значения ГЦ (табл. 6). Аналогичные результаты были отмечены также в работах японских ученых. К. Агаи и соавт. получили данные о том, что уровень ГЦ выше у больных СД 2-го типа с Т677Т-генотипом гена МТГФР, чем у обследованных с С677С генотипом. Также в группе больных СД 2-го типа с Т677Т-генотипом выявлена высокая частота инфаркта миокарда. Таким образом, авторы пришли к выводу, что Т677Т-генотип гена МТГФР опосредованно, через умеренную гипергомоцистеинемию усиливает атеросклероз у больных СД 2-го типа и повышает риск инфаркта миокарда [5].

При проведении многофакторного регрессионного анализа уровня ГЦ у больных СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе и гомозиготным генотипом Т677Т с другими факторами

Таблица 6

Полиморфный локус С677Т гена МТГФР и уровень ГЦ в сыворотке крови у больных СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда и без него

Параметр	СД 2-го типа с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда	СД 2-го типа с ИБС без инфаркта миокарда
МТГФР С677С	13,7 ± 4,2	12,1 ± 3,3
МТГФР С677Т	14,5 ± 4,7	13,8 ± 4,8
МТГФР Т677Т	16,9 ± 3,8	11,2

риска ИБС, где в качестве независимых переменных в модели выступали длительность СД и АГ, уровень систолического и диастолического АД, гликемия натощак и после еды, HbA_{1c} , ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, а в качестве зависимого — концентрация ГЦ, оказалось, что уровень ГЦ у больных с гомозиготным генотипом Т677Т зависел от гликемии натощак, среднесуточной гликемии, HbA_{1c} , ЛПВП, ТГ ($R_2 = 0,99$; $p = 0,014$).

Таким образом, повышенный уровень ГЦ при гомозиготном генотипе Т677Т гена МТГФР может являться важным фактором в развитии инфаркта миокарда при СД.

Выводы

1. Частота встречаемости аллелей и генотипов С677Т гена МТГФР у больных СД 2-го типа без ИБС и с ИБС, но без инфаркта миокарда в анамнезе соответствовали показателям в контрольной группе.

2. Пациенты с СД 2-го типа с инфарктом миокарда в анамнезе отличались от контрольной группы по частоте встречаемости аллелей Т677 и С677 гена МТГФР ($p = 0,029$). Аллель Т677 гена МТГФР связана с повышенным риском развития инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа (OR = 1,879, $p = 0,029$).

3. Сочетание гомозиготного генотипа Т677Т гена МТГФР с гипергомоцистеинемией у больных СД 2-го типа с ИБС и инфарктом миокарда в анамнезе тесно связано с другими факторами риска ССЗ (HbA_{1c} , гликемия натощак, гипертриглицеридемия, низкий уровень ЛПВП) и может оказывать влияние на течение ИБС и инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А. А. // Consilium Medicum. — 2001. — № 10. — С. 464—468.
2. Баранов В. С., Асеев М. В., Баранова Е. В. // Природа. — 1999. — № 3. — С. 5—8.
3. Котельников М. В. // Кардиология. — 2004. — № 10. — С. 102—106.
4. Спиридонова М. Г., Степанов В. А., Пузырев В. П. // Клиническая медицина. — 2001. — № 2. — С. 11—16.
5. Arai K., Jamasaki J., Kajimoto J. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 12. — P. 2102—2104.
6. Brattstrom L., Wilcken D., Whrvik J., Brudin L. // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2520—2526.
7. Bruhart M.-C., Dussoix Ph., Puiz J. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 228—229.
8. Engbersen A., Franken D., Boers G. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 142—150.

9. Gardemann A., Weidemann H., Philipp M. et al. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 584—592.
10. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. // Circulation. — 2000. — Vol. 5. — P. 1506—1511.
11. Kluijtmans L., van den Heuvel L., Boers G. et al. // Ibid. — 1998. — Vol. 43. — P. 414—421.
12. Morita H., Kurihara H., Tsubaki S. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 1465—1469.
13. Turner R., Millns H., Neil H. et al. // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 316. — P. 832—828.
14. Wilcken D., Wang X., Sim A., McCredie R. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1996. — Vol. 16. — P. 878—882.
15. Witherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. // Br. J. Diabet. Vasc. Dis. — 2003. — Vol. 3. — P. 334—340.

Поступила 10.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.355.03:616-056.52-06:616.379-008.64].015.42

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

ВЛИЯНИЕ ОРЛИСТАТА НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛИКЕМИЮ В ПЕРОРАЛЬНОМ ТЕСТЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ И ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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

Нами проведено исследование влияния монотерапии ингибитором кишечных липаз (орлистатом) на постприандиальную гликемию в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) и другие метаболические показатели у тучных больных СД 2-го типа. В исследование вошло 26 больных с СД 2-го типа легкого течения (возраст $53,07 \pm 6,70$ года) с длительностью заболевания $2,60 \pm 2,91$ года. Всем им был назначен орлистат — 120 мг по 1 капсуле 3 раза в день перед основными приемами пищи. Лечение орлистатом проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сут), соблюдение которой контролировали по индивидуальному дневнику режима питания. На фоне лечения орлистатом выявлено достоверное снижение массы тела (МТ), индекса МТ (ИМТ) и окружности талии (ОТ). При этом отмечено, что уже в 1-й месяц большинство больных теряют до 5% МТ, а к концу лечения у большинства пациентов происходит снижение веса более чем на 5% от исходного. Лечение орлистатом вызывает достоверное снижение уровней глюкозы крови натощак, постприандиальной гликемии и соответственно гликированного гемоглобина. Орлистат вызывает достоверное снижение уровня общего холестерина и ЛПНП. К концу исследования произошло достоверное снижение уровней систолического и диастолического артериального давления.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, постприандиальная гликемия.

The impact of monotherapy with an enteric lipase inhibitor (orlistat) on postprandial glycemia in the oral glucose tolerance test (OGTT) and on other metabolic parameters was studied in obese patients with type 2 diabetes (T2D). The study included 26 patients aged 53.07 ± 6.70 years, who had a 2.60 ± 2.91 -year history of mild T2D. All the patients were given orlistat, 120 mg, as a capsule thrice daily before meals. Orlistat treatment was performed along with a low-calorie (as high as 1200 kcal daily) diet whose keeping was monitored by an individual dietary diary. During orlistat therapy, significant reductions were found in body weight (BW), body mass index, and waist circumference. At the same time, just within the first month and most patients were observed to lose up to 5% of the BW, but by the end of treatment there was a weight reduction by more than 5% of the baseline. Orlistat therapy caused a significant decrease in the fasting and postprandial blood levels of glucose and, accordingly, glycated hemoglobin. Orlistat induced a significant reduction in the total level of total cholesterol and low-density lipoproteins. By the end of the study, there was a significant decrease in systolic and diastolic blood pressures.

Key words: overweight, obesity, postprandial glycemia.

Орлистат, препарат для лечения ожирения, подавляя всасывание жиров, способствует не только снижению массы (МТ), но и существенному улучшению липидного обмена [2, 4, 6]. Поскольку при сахарном диабете (СД 2-го типа) у тучных людей ведущим патогенетическим механизмом развития заболевания является избыток МТ, то возникает естественный вопрос: какое влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2-го типа оказывает орлистат? В частности, снижая утилизацию пищевых жиров [8], он может косвенно улучшать параметры не только жирового, но и углеводного обмена, например постприандиальную гликемию, которой в последнее время придается особое значение в прогрессировании сосудистых осложнений СД. Исследование этого потенциального эффекта орлистата могло бы расширить представление о его действии у тучных больных СД 2-го типа.

С этой целью нами проведено исследование влияния монотерапии ингибитором кишечных ли-

паз (орлистатом) на постприандиальную гликемию в пероральном тесте толерантности к глюкозе (ПТТГ) и другие метаболические показатели у тучных больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование вошло 26 больных с СД 2-го типа легкого течения (возраст $53,07 \pm 6,70$ года) с длительностью заболевания $2,60 \pm 2,91$ года: 20 женщин (возраст $53,15 \pm 7,18$ года) с продолжительностью СД 2-го типа $2,99 \pm 3,18$ года и 6 мужчин (возраст $52,83 \pm 6,97$ года) с длительностью СД $1,30 \pm 1,19$ года. К концу исследования исключено 2 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

До назначения орлистата все больные находились на диетотерапии, но без строгого контроля калорийности. Всем им был назначен орлистат 120 мг — по 1 капсуле 3 раза в день перед основными

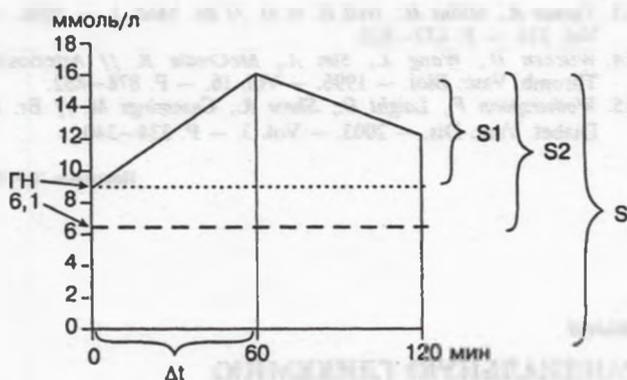


Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ. ГН — гликемия натощак; S, S1, S2 — рассчитываемые площади.

приемами пищи. Доза орлистата в ходе исследования оставалась неизменной.

Лечение орлистатом проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сут), соблюдение которой контролировали по индивидуальному дневнику режима питания. Кроме регулярного клинического осмотра, у больных измеряли пульс, артериальное давление, рост, МТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ).

ОТ измеряли сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12-го ребра и верхним передним краем подвздошной кости. Индекс МТ (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = МТ (кг) / (рост, м)^2$. Динамику МТ (ДМТ) ИМТ (ДИМТ), ОТ (ДОТ) рассчитывали как процентное изменение соответствующих показателей по отношению к 1-му визиту.

ПТТГ проводили с нагрузкой 75 г глюкозы с определением уровня глюкозы крови натощак, а затем через 1 и 2 ч после углеводной нагрузки. Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного глюкометра Глюкотренд (фирма "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария). Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли методом йанообменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия) (норма 4,7—6,4%). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite (США) (норма 0—17 мкЕд/л). Определяли также уровни общего холестерина (ОХС), липидов низкой плотности (ЛПНП), липидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Кроме того, для оценки чувствительности к инсулину определяли индекс инсулинорезистентности (ИР) по методу НОМА (Homeostasis Model Assessment), используя следующую формулу: $ИР-НОМА = глюкозы\ натощак (ммоль/л) \cdot инсулин\ натощак (мкЕд/мл) / 22,5$ [12].

Площадь под гликемической кривой в ПТТГ рассчитывали методом трапеций (см. рисунок):

$$S = \Delta t \cdot ((G1 + G2)/2), \quad (1)$$

где G1 и G2 — уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ, Δt — интервал времени между G1 и G2.

С помощью формулы трапеций были рассчитаны (см. рисунок): S — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте, S1 — площадь над уровнем ГН, S2 — площадь над уровнем гликемии 5,6 ммоль/л.

Из всех возможных формул, отражающих повышение гликемии в тесте в относительных показателях, были выбраны только 2, которые, как было показано ранее [1], наиболее приемлемы для анализа:

1. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей ГН (S1 на рисунке), в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л (S2 на рисунке):

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

2. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л (S2 на рисунке), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ(S):

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

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы SPSS 11.0 for Windows с применением методов дескриптивной, вариационной, непараметрической статистики. Сравнение с другими исследованиями проводили по базе данных The Cochrane Library [15] с помощью компьютерной программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.

Результаты и их обсуждение

Выявлено достоверное снижение МТ с $101,95 \pm 15,86$ до $93,23 \pm 14,63$ кг ($p < 0,001$), ИМТ с $37,37 \pm 5,30$ до $33,85 \pm 4,62$ кг/м² ($p < 0,01$), ОТ с $113,66 \pm 10,19$ до $105,42 \pm 8,16$ см ($p < 0,001$).

Причем достоверное снижение этих показателей отмечалось уже через 1 мес лечения (2-й визит) и сохранялось до конца исследования (6 мес).

Процент больных, похудевших более чем на 5—10% от исходной МТ, представлен в табл. 1. Ко 2-му визиту (через 1 мес) лишь 11,5% пациентов похудели на 5—10%. Но уже к 3-му визиту (через 3 мес) их количество составило 61,5%, а похудев-

Таблица 1

Изменение антропометрических показателей по визитам относительно исходного уровня

Визит	Снижение (в %)	Больные, имевшие снижение по показателям (в %)		
		МТ (в кг)	ИМТ (в кг/м ²)	ОТ (в см)
2-й (1-й месяц)	Менее 5	88,5	88,5	84,6
	От 5 до 10	11,5	11,5	11,5
	Более 10	0	0	3,8
3-й (3-й месяц)	Менее 5	30,8	23,1	38,5
	От 5 до 10	61,5	69,2	53,8
	Более 10	7,7	7,7	7,7
4-й (6-й месяц)	Менее 5	16,7	16,7	8,3
	От 5 до 10	54,2	50,0	62,5
	Более 10	29,2	33,3	25,0

ших более чем на 10% — 7,7%. К 4-му визиту (6-й месяц) больные продолжали худеть, что привело соответственно к увеличению числа пациентов, похудевших более чем на 10%, до 29,2% и уменьшению доли лиц, похудевших менее чем на 5%, до 16,7%. Аналогичная динамика прослеживается при анализе изменения ИМТ и ОТ. Таким образом, лечение орлистатом в течение 6 мес вызывает заметное (более 5%) снижение МТ и ОТ у большинства больных СД 2-го типа (см. табл. 1).

Для повышения объективности интерпретации полученных данных нами был проведен метаанализ представленных в печати результатов по ДМТ у больных СД 2-го типа, получавших орлистат. Используя предложенный The Cochrane Collaboration метод слияния собственных и международных достоверных данных, мы установили, что в нашем исследовании произошло большее снижение МТ и ОТ, при этом изменение ИМТ оказалось сравнимо с данными других исследований [3, 7, 9—12, 14, 15] (табл. 2). Это можно объяснить тем, что в нашем ис-

следовании предусматривались не только прием орлистата, но и соблюдение больными более строгой, чем в других исследованиях, субкалорийной (ограничение до 1200 ккал в сут) диеты. Таким образом, орлистат положительно влияет на МТ, особенно при соблюдении больным субкалорийной диеты.

В конце лечения выявлено достоверное снижение уровней глюкозы крови натощак ($p = 0,001$) и HbA_{1c} ($p = 0,004$) по сравнению с 1-м визитом. При анализе динамики уровня глюкозы крови натощак отмечается, что достоверное улучшение происходит уже к концу 1-го месяца лечения (2-й визит, $p < 0,05$). Достоверное снижение уровня HbA_{1c} наблюдается уже на 3-м месяце лечения (3-й визит, $p < 0,05$) (табл. 3).

При сопоставлении полученных нами результатов с данными аналогичных исследований из базы The Cochrane Library [3, 7, 12, 14, 15] (табл. 4) видно, что снижение уровня HbA_{1c} в нашем исследовании более выражено, а снижение уровня глюкозы крови натощак несколько ниже, чем в анало-

Таблица 2

Влияние орлистата на динамику показателей МТ (сравнительный анализ)

Исследование	Результат исследования		Собственные данные		Стандартизированное стандартное отклонение [95% доверительный интервал]
	<i>n</i>	динамика показателя ($M \pm m$)	<i>n</i>	динамика показателя ($M \pm m$)	
МТ, кг					
Hollander [9]	139	-6,19 ± 6,01			0,43 [-0,01; 0,86]
Hanefeld [7]	189	-5,30 ± 5,10			0,67 [0,24; 1,10]
Miles [14]	160	-4,70 ± 3,79	24	-8,68 ± 4,15	1,03 [0,59; 1,47]
Wang [15]	30	-7,00 ± 6,36			0,30 [-0,24; 0,84]
Kelley [11]	17	-10,10 ± 5,77			-0,29 [-0,91; 0,34]
Всего...	535		24		-0,47 [0,08; 0,86]
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 12,83$; $df = 4$ ($p = 0,01$); $I^2 = 68,8\%$					
Тест для сравнения всех эффектов: $Z = 2,35$ ($p = 0,02$)					
МТ, %					
Hollander [9]	139	-6,20 ± 5,89			2,22 [0,53; 3,91]
Lindgarde [12]	46	-5,40 ± 4,60			3,02 [1, 10; 4,94]
Hanefeld [7]	189	-5,40 ± 5,00	24	-8,42 ± 3,45	3,02 [1,47; 4,57]
Miles [14]	160	-4,60 ± 3,79			3,82 [2, 32; 5,32]
Всего...	534		24		3,07 [2,25; 3,89]
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 1,94$; $df = 3$ ($p = 0,59$); $I^2 = 0\%$					
Тест для сравнения всех эффектов: $Z = 7,32$ ($p < 0,00001$)					
ИМТ, кг/м²					
Wang [15]	30	-2,00 ± 2,12	24	-3,38 ± 1,73	1,38 [0,35; 2,41]
Kelley [11]	17	-3,60 ± 2,06			-0,22 [-1,42; 0,98]
Всего...	47		24		0,70 [-0,08; 1,48]
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 3,95$; $df = 1$ ($p = 0,05$); $I^2 = 74,7\%$					
Тест для сравнения всех эффектов: $Z = 1,77$ ($p = 0,08$)					
ОТ, см					
Hollander [9]	139	-4,80 ± 5,89			4,03 [1,89; 6,17]
Lindgarde [12]	46	-4,80 ± 0,88			4,03 [2,11; 5,95]
Hanefeld [7]	189	-5,50 ± 5,30			3,33 [1,28; 5,38]
Kelley [10]	137	-5,27 ± 8,19	24	-8,83 ± 4,75	3,56 [1,22; 5,90]
Bloch [3]	38	-2,10 ± 3,10			6,73 [4,59; 8,87]
Wang [15]	30	-7,00 ± 5,66			1,83 [-0,95; 4,61]
Всего...	579		24		4,07 [3, 18; 4,96]
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 9,12$; $df = 5$ ($p = 0,10$); $I^2 = 45,7\%$					
Тест для сравнения всех эффектов: $Z = 8,95$ ($p < 0,00001$)					

Таблица 3

Динамика показателей углеводного обмена в ходе исследования

	1-й визит	2-й визит	3-й визит	4-й визит	P_{1-4}
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,59 ± 1,81	7,55 ± 1,20*	7,24 ± 11,14	7,16 ± 1,64	$p = 0,001$
HbA _{1c} , %	9,07 ± 1,43	-	8,46 ± 1,76*	7,77 ± 1,49	$p = 0,004$

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

Таблица 4

Влияние орлистата на уровень HbA_{1c} и глюкозы крови натощак (сравнительный анализ)

Исследование	Результат исследования		Собственные данные		Стандартизированное стандартное отклонение [95% доверительный интервал]
	<i>n</i>	динамика показателя ($M \pm m$)	<i>n</i>	динамика показателя ($M \pm m$)	
<i>HbA_{1c}, %</i>					
Hollander [9]	139	-0,28 ± 1,06			1,08 [0,23; 1,91]
Lindgarde [12]	46	-0,65 ± 1,18			0,70 [-0,19; 1,59]
Hanefeld [7]	189	-0,90 ± 1,30			0,45 [-0,39; 1,29]
Kelley [10]	137	-0,62 ± 4,55	24	-1,35 ± 2,05	0,73 [-0,39; 1,85]
Miles [14]	160	-0,75 ± 1,01			0,60 [-0,23; 1,43]
Wang [15]	30	-1,10 ± 0,85			0,25 [-0,62; 1,12]
Kelley [11]	17	-1,65 ± 1,28			-0,30 [-1,32; 0,72]
Всего...	718		24		0,53 [0,19; 0,87]
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 4,85$; $df = 6$ ($p = 0,56$); $II = 0\%$					
Тест для сравнения всех эффектов: $Z = 3,03$ ($p = 0,002$)					
<i>Глюкоза крови натощак, ммоль/л</i>					
Lindgarde [12]	46	-1,63 ± 2,84			-0,35 [-1,39; 0,69]
Hanefeld [7]	189	-1,60 ± 2,50			-0,32 [-1,05; 0,41]
Kelley [10]	137	-1,63 ± 2,80	24	-1,28 ± 1,58	-0,35 [-1,14; 0,44]
Miles [14]	160	-2,00 ± 2,53			-0,72 [-1,46; 0,02]
Bloch [3]	38	-1,64 ± 2,92			-0,36 [-1,48; 0,76]
Kelley [11]	17	-3,44 ± 2,06			-2,16 [-3,33; -0,99]
Всего...	587				-0,60 [-0,96; -0,24]
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 8,35$; $df = 5$ ($p = 0,14$); $II = 40,0\%$					
Тест для сравнения всех эффектов: $Z = 3,29$ ($p = 0,001$)					

гичных международных исследованиях. Можно предположить, что орлистат мало влияет на уровень глюкозы крови натощак. Вместе с тем, снижая поступление пищевых жиров в организм в течение дня, он улучшает контроль гликемии в течение дня, что в конечном счете ведет к более существенному снижению HbA_{1c}, чем ГН.

Такой вывод в определенной степени подтверждается и результатами ПТТГ, проведенного у этих больных в динамике. В частности, в ПТТГ, проведенном на последнем визите, отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, через 1 и 2 ч по сравнению с ПТТГ, проведенным на 1-м визите ($p < 0,05$). Таким образом, лечение орлистатом сопровождается достоверным улучшением абсолютных показателей гликемии в ПТТГ. В результате и общая площадь под гликемической кривой в ПТТГ (параметр S на рисунке) существенно ($p < 0,001$) уменьшилась по сравнению с исходными показателями (с $1676,54 \pm 288,73$ до $1442,75 \pm 278,10$ ммоль/л · мин).

Отсутствовала достоверная динамика площади S1 (с $645,92 \pm 157,65$ до $583,25 \pm 137,61$ ммоль/л · мин; $p = 0,087$), т. е. гликемии, превышающей тощачковые значения в тесте (см. рисунок). С дру-

гой стороны, выявлено достоверное повышение OS_{1/2} (с $67,18 \pm 18,07$ до $80,24 \pm 19,75\%$; $p = 0,006$), т. е. вклада постпрандиальной гликемии, превышающей ГН, в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л. Также достоверно понижился и OS_{2/3} (с $58,63 \pm 7,90$ до $51,93 \pm 8,23\%$; $p < 0,001$), т. е. вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ.

Таким образом, анализ площади в относительных величинах (OS_{1/2} и OS_{2/3}) устраняет неоднозначность результатов, полученных при анализе площади в абсолютных цифрах (S1 в частности). Как было показано нами ранее [1], это обусловлено устранением методических ошибок, возникающих

Таблица 5

Динамика уровня ИРИ (мкЕд/мл) в ходе ПТТГ

Визит	Натощак	Через 1 ч после нагрузки	Через 2 ч после нагрузки
1-й	17,95 ± 14,85	64,36 ± 14,97	51,37 ± 40,67
4-й	19,67 ± 16,89	58,26 ± 38,42	50,33 ± 29,08
P_{1-4}	$p = 0,689$	$p = 0,221$	$p = 0,886$

Таблица 6

Лабораторные показатели липидного обмена в ходе исследования

Визит	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л
1-й	6,13 ± 0,87	2,10 ± 1,08	4,28 ± 0,94	1,04 ± 0,27
2-й	5,44 ± 1,39*	1,96 ± 1,08	3,23 ± 1,25*	1,21 ± 1,24
3-й	5,32 ± 1,16	2,26 ± 1,27	3,46 ± 0,99	0,78 ± 0,27*
4-й	5,33 ± 1,51	1,91 ± 0,90	3,53 ± 1,44	0,92 ± 0,20*
p_{1-4}	$p = 0,012$	$p = 0,346$	$p = 0,036$	$p = 0,072$

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

при работе с абсолютными показателями гликемии в тесте. Итак, можно сделать вывод, что лечение орлистатом достоверно и положительно влияет на постпрандиальную гликемию.

Достоверной динамики уровня ИРИ в ходе ПТТГ на фоне лечения орлистатом не выявлено (табл. 5), что свидетельствует об отсутствии прямого влияния орлистата на секрецию инсулина.

Достоверных изменений (с $13,86 \pm 9,91$ до $10,85 \pm 7,58$, $p = 0,155$) индекса ИР-НОМА в ходе исследования не выявлено. Поскольку в этот расчет входят показатели ГН и уровень ИРИ, которые достоверно не изменились у обследованных, то полученный результат вполне закономерен.

В ходе лечения орлистатом выявлено достоверное снижение уровня ОХС ($p = 0,012$) и ЛПНП ($p = 0,036$) только в 1-й месяц лечения. Это указывает на то, что дислипидемия у обследованных была не метаболической, а связанной с питанием больных, которое откорректировали с момента назначения орлистата. К концу исследования (6-й месяц) достоверных изменений в уровне ЛПВП не получено. Изменения в уровне ТГ в ходе исследования недостоверны ($p = 0,346$) (табл. 6).

К концу исследования произошло достоверное снижение уровней систолического (с $139,81 \pm 16,34$ до $131,04 \pm 13,75$ мм рт. ст., $p = 0,024$) и диастолического артериального давления (с $87,69 \pm 9,19$ до $81,87 \pm 8,45$ мм рт. ст., $p = 0,035$).

Таким образом, назначение больным СД 2-го типа орлистата на фоне субкалорийной диеты положительно влияет на динамику не только МТ, но и углеводного и липидного обмена, а также артериального давления.

Выводы

1. На фоне лечения орлистатом больных СД 2-го типа с ожирением выявлено достоверное снижение МТ, ИМТ и ОТ. При этом отмечено, что уже в 1-й месяц большинство из них теряют до 5% МТ, а к концу лечения у большинства пациентов происходит снижение веса более чем на 5% от исходного.

2. Лечение орлистатом вызывает достоверное снижение уровней глюкозы крови натощак, постпрандиальной гликемии, HbA_{1c} , ОХС и ЛПНП, систолического и диастолического артериального давления.

3. Орлистат не относился к сахароснижающим и антигипертензивным препаратам, в связи с чем снижение уровней глюкозы крови, HbA_{1c} , а также показателей артериального давления не связано с его прямым действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 10–18.
2. Allie E. C., Kane M. P., Busch R. S. et al. // Hosp. Pharmacy. — 2004. — Vol. 39, N 1. — P. 37–42.
3. Bloch K. V., Salles G. F., Muxfeldt E. S. et al. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 2159–2165.
4. Bonnici F. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 1692.
5. The Cochrane Library 2006, Issue 1, <http://www.thecochranelibrary.com>.
6. Halpern A. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 2. — A437.
7. Hanefeld M., Sachse G. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — Vol. 4. — P. 415–423.
8. Hauptman J. B., Jeunet F. S., Hartmann D. // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — Vol. 55. — P. 309–313.
9. Hollander P. A., Elbein S. C., Hirsch I. B. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 8. — P. 1288–1294.
10. Kelley D. E., Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1033–1041.
11. Kelley D. E., Kuller L. H., McKolanis T. M. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 33–40.
12. Lindgarde F. // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 248, N 3. — P. 245–254.
13. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
14. Miles J. M., Leiter L., Hollander P. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1123–1128.
15. Wang Y., Liu C., Liu Y. // Chinese J. New Drugs. — 2003. — Vol. 22, N 11. — P. 651–653.

Поступила 01.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].036.8

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И ОРЛИСТАТОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

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

Целью нашей работы было сравнение влияния орлистата и метформина на динамику массы тела (МТ), липидного обмена, артериального давления (АД), HbA_{1c} , кинетических параметров ПТТГ и инсулинемии у больных СД 2-го типа. Были подобраны 2 группы больных СД 2-го типа легкого течения с избыточной МТ или ожирением. В 1-ю группу вошли 25 больных в возрасте $53,16 \pm 8,92$ года с длительностью заболевания $2,50 \pm 3,06$ года. Всем больным этой группы был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. Пациентам 2-й группы, состоящей из 26 больных с СД 2-го типа в возрасте $53,07 \pm 6,70$ года со стажем заболевания $2,60 \pm 2,91$ года, был назначен орлистат (ксеникал, "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария) по 120 мг 3 раза в день с основными приемами пищи. Кроме того, для исключения влияния динамики индекса МТ (ИМТ) на показатели углеводного и жирового обмена методом "близнецов" были подобраны по 12 больных из каждой группы со сходными изменениями ИМТ, сравнимые по возрасту, полу, длительности СД, ИМТ и динамике изменения всех антропометрических показателей.

В ходе исследования было выявлено, что у больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением орлистат и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на углеводный и липидный обмен, АД. Орлистат оказывает достоверно более выраженное действие на снижение МТ, чем метформин. В отличие от орлистата метформин достоверно снижает уровень глюкозы крови натощак в результате известного подавляющего действия на гиперпродукцию глюкозы печенью у больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением. При исключении влияния снижения МТ на углеводный обмен у больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением орлистат оказывает более выраженный сахароснижающий эффект, оцениваемый по уровню HbA_{1c} . Это можно объяснить тем, что орлистат на фоне специфического подавления всасывания жиров, возможно, уменьшает всасывание углеводов в кишечнике.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, избыточная масса тела, ожирение, постпрандиальная гликемия, орлистат, метформин.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of orlistat versus metformin on the time course of changes in body weight (BW), lipid metabolism, blood pressure (BP), glycated hemoglobin (HbA_{1c}), the kinetic parameters of the oral glucose tolerance test (OGTT), and insulinemia in patients with type 2 diabetes (T2D). Two groups of patients with mild T2D with overweight or obesity were selected. Group 1 comprised 25 patients aged 53.16 ± 8.92 years, who had a 2.50 ± 3.06 -year history. In this group, all the patients were given metformin in the daily starting dose of 500 mg. Group 2 patients ($n = 26$) aged 53.07 ± 6.70 years, who had a 2.60 ± 2.91 -year history, took orlistat (xenical) (F. Hoffman-La Roche, Switzerland) in a dose of 120 mg thrice daily with meals. In addition, to exclude the impact of the time course of changes in body mass index (BMI) on carbohydrate and fat metabolic parameters, the twin method was used to select from each group 12 patients with similar BW changes, matched by age, gender, the history of T2D, and the time course of changes in all anthropometric indices. The study revealed that orlistat and metformin exerted a comparable beneficial effect on carbohydrate and lipid metabolisms, BP in overweight or obese patients with T2D. Orlistat produced a significantly more pronounced effect on BW than did metformin. Unlike, orlistat, metformin significantly lowered fasting blood glucose levels due to the known inhibitory effect of hepatic glucose hyperproduction in overweight or obese patients with T2D. By excluding the impact of BW loss on carbohydrate metabolism in overweight or obese patients with T2D, orlistat had a more marked sugar-lowering effect evaluated by the level of HbA_{1c} . This may be accounted for by the fact that with the specific suppression of fat absorption, orlistat may diminish intestinal carbohydrate absorption.

Key words: type 2 diabetes, overweight, obesity, postprandial glycemia, orlistat, metformin.

В настоящее время препаратом выбора для лечения больных СД 2-го типа с избыточной массой тела (МТ) или ожирением является метформин — он оказывает положительное влияние не только на углеводный обмен, но и на гиперлипидемию, инсулинорезистентность, избыточную массу тела, артериальную гипертензию [20]. Новый препарат орлистат — ингибитор кишечных липаз, специфически направленный на лечение ожирения, — позволяет достичь не только клинически значимого снижения МТ, но и достоверного улучшения состояния липидного обмена [2, 4, 10]. Поскольку у больных с ожирением главным патогенетическим механизмом развития СД является избыток МТ, то возникает естественный вопрос, не целесообразнее было бы начать их лечение именно с орлистата. Особым преимуществом этого препарата по сравнению с другими, снижающими МТ, является то, что он не оказывает на организм больного СД системного действия, так как избирательно блокирует поступление пищевых жиров из желудочно-кишеч-

ного тракта. Вместе с тем до настоящего времени не было проведено у тучных больных СД 2-го типа ни одного сравнительного исследования монотерапии орлистатом с каким-либо таблетированным сахароснижающим препаратом, в том числе и с метформинном. В связи с этим целью нашей работы было сравнение влияния орлистата и метформина на динамику МТ (ДМТ), липидного обмена, артериального давления (АД), уровня HbA_{1c} , кинетических параметров перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) и инсулинемии у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

В соответствии с целью работы обязательными критериями включения больных СД 2-го типа в исследование являлись: длительность СД не менее 1 мес, уровень глюкозы крови натощак не более 12 ммоль/л, отсутствие в лечении таблетированных сахароснижающих препаратов или инсулина, избы-

точная МТ или ожирение (индекс МТ — ИМТ — более 27 кг/см^2), возраст старше 40 лет, уровень общего холестерина (ОХС) в сыворотке $> 5,2 \text{ ммоль/л}$ и/или триглицеридов (ТГ) $\geq 2,0 \text{ ммоль/л}$.

Все больные методом простой рандомизации были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 человек в возрасте $53,16 \pm 8,92$ года со стажем заболевания $2,50 \pm 3,06$ года; 18 женщин (возраст $54,11 \pm 9,67$ года) со стажем СД 2-го типа $2,71 \pm 3,08$ года и 7 мужчин (возраст $50,71 \pm 6,63$ года) со стажем СД $1,95 \pm 3,17$ года. Всем больным этой группы был назначен метформин в начальной дозе 500 мг в сутки. В соответствии с протоколом исследования, доза метформина могла быть повышена до 1000 мг на 2-м визите (1-й месяц лечения), если уровень глюкозы крови натощак превышал 8 ммоль/л , и до 1500 мг в сутки на 3-м визите (3-й месяц лечения), если уровень глюкозы крови превышал 7 ммоль/л . После 1-го визита из исследования выбыла 1 больная из-за обострения сопутствующего хронического заболевания (панкреатит), которое не было обусловлено применением метформина. В дальнейшем из исследования исключено 3 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

Больным 2-й группы, состоящей из 26 пациентов с СД 2-го типа (возраст $53,07 \pm 6,70$ года) с длительностью заболевания $2,60 \pm 2,91$ года, включая 20 женщин (возраст $53,15 \pm 7,18$ года) со стажем СД 2-го типа $2,99 \pm 3,18$ года и 6 мужчин (возраст $52,83 \pm 6,97$ года) со стажем СД $1,30 \pm 1,19$ года, был назначен орлистат (ксеникал, "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария) по 120 мг 3 раза в день с основными приемами пищи. Доза орлистата в ходе исследования оставалась неизменной. К концу исследования исключено 2 человека в связи с их неявкой на плановые визиты.

До назначения исследуемых препаратов все больные находились на диетотерапии, но без специального контроля за соблюдением калорийности диеты. В обеих группах лечение проводили на фоне субкалорийной диеты (ограничение до 1200 ккал в сут), соблюдение которой контролировали по индивидуальному дневнику питания.

Кроме регулярного клинического осмотра, у больных контролировали пульс, АД, рост, вес, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). ОТ измеряли сантиметровой лентой на уровне середины расстояния между нижним краем 12-го ребра и верхним передним краем подвздошной кости. ОБ измеряли сантиметровой лентой на уровне больших вертелов бедренных костей.

ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / (\text{рост, м})^2.$$

ДМТ, динамику ИМТ (ДИМТ), ОТ (ДОТ), ОБ (ДОБ), отношения ОТ/ОБ (ДОТ/ДОБ) рассчитывали как процентное изменение соответствующих показателей по отношению к 1-му визиту.

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

Уровень глюкозы определяли в цельной капиллярной крови из пальца с помощью портативного

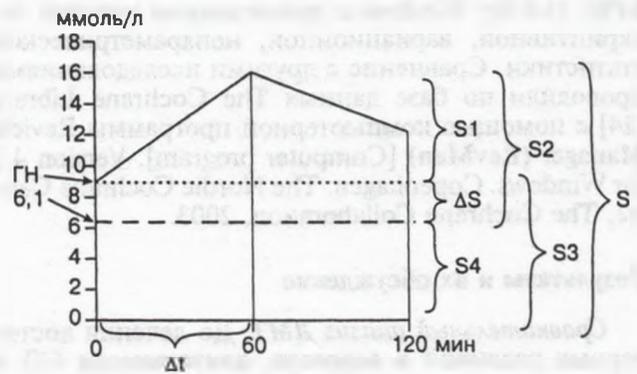


Рис. 1. Схема расчета площадей под гликемической кривой в ПТТГ. ГН — гликемия натощак; S, S1, S2 и ΔS — рассчитываемые площади.

глюкометра Глюкотренд (фирма "Ф. Хоффманн-Ля Рош", Швейцария).

Уровень HbA_{1c} определяли методом ионообменной хроматографии на микроколонках фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия) (норма 4,7—6,4%).

Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовали хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite (США) (норма 0—17 мкЕд/л).

Определяли уровни ОХС (норма 3,1—5,2 ммоль/л), липидов низкой плотности (ЛПНП, норма 1,5—3,5 ммоль/л), липидов высокой плотности (ЛПВП, норма 0,9—1,9 ммоль/л), ТГ (норма 0,5—2,0 ммоль/л).

Кроме того, для оценки чувствительности к инсулину определяли индекс инсулинорезистентности (ИР) по методу НОМА (Homeostasis Model Assessment); используя следующую формулу:

$\text{ИР-НОМА} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ [19].

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

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

где G_1 и G_2 — уровни глюкозы крови в соседних точках ПТТГ, Δt — интервал времени между G_1 и G_2 . С помощью формулы трапеций были рассчитаны (см. рис. 1):

S — площадь между осью абсцисс и гликемией в тесте, S_1 — площадь над уровнем ГН, S_2 — площадь над уровнем гликемии $5,6 \text{ ммоль/л}$.

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

1. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей ГН (S_1 на рис. 1), в постпрандиальную гликемию, превышающую $5,6 \text{ ммоль/л}$ (S_2 на рис. 1):

$$\text{OS}_{1/2} = S_1/S_2 \cdot 100\%. \quad (2)$$

2. Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию $5,6 \text{ ммоль/л}$ (S_2 на рис. 1), в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (S):

$$\text{OS}_{2/S} = S_2/S \cdot 100\%. \quad (3)$$

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерной программы

SPSS 11.0 for Windows с применением методов дескриптивной, вариационной, непараметрической статистики. Сравнение с другими исследованиями проводили по базе данных The Cochrane Library [24] с помощью компьютерной программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ ДМТ. До лечения достоверных различий в возрасте, длительности СД и антропометрических параметрах между группами больных, принимавших метформин или орлистат, выявлено не было. После 6 мес лечения МТ снизилась во 2-й группе с $101,95 \pm 15,86$ до $93,23 \pm 14,63$ кг ($p < 0,001$), а в 1-й — с $97,00 \pm 20,52$ до $93,36 \pm 20,23$ кг ($p < 0,001$), при этом достоверные различия между группами отсутствовали. ИМТ у пациентов, принимавших орлистат, снизилась с $37,37 \pm 5,30$ до $33,85 \pm 4,62$ кг/м² ($p < 0,001$), а среди принимавших метформин — с $35,80 \pm 6,19$ до $34,14 \pm 6,11$ кг/м² ($p < 0,001$), при этом достоверные различия между группами лечения также отсутствовали. В ходе исследования у всех больных отмечено достоверное снижение ОТ (у получавших орлистат с $113,62 \pm 10,19$ до $105,42 \pm 8,16$ см, $p < 0,001$) и у получавших метформин с $109,72 \pm 11,05$ до $104,00 \pm 12,45$ см, $p < 0,001$), ОБ (с $119,08 \pm 10,61$ до $112,79 \pm 9,74$ см, $p < 0,001$ и с $114,76 \pm 9,40$ до $110,48 \pm 8,26$ см, $p < 0,001$ соответственно), индекса ОТ/ОБ (с $0,95 \pm 0,07$ до $0,94 \pm 0,06$; $p < 0,05$ и с $0,96 \pm 0,08$ до $0,94 \pm 0,09$, $p < 0,001$ соответственно). Достоверных различий между группами по этим показателям в ходе исследования не выявлено.

Больные, принимавшие орлистат, похудели на $8,68 \pm 4,15$ кг ($p < 0,001$ внутри группы), метформин — на $4,86 \pm 2,34$ кг ($p < 0,001$ внутри группы), причем разница между группами была статистически значимой ($p < 0,003$). Процентное изменение МТ в группе, лечившейся орлистом, составило $-8,42 \pm 3,45\%$ от исходного, что достоверно отличалось от аналогичного показателя в другой группе $-5,04 \pm 2,46\%$ ($p = 0,012$). После лечения динамика

ка ИМТ в группах больных, принимавших орлистат и метформин, составила соответственно $-8,90 \pm 3,87$ и $-4,99 \pm 2,49\%$ ($p = 0,012$ между группами). Динамика ОТ у пациентов, получавших орлистат, составила $-7,56 \pm 4,02$, а у получавших метформин $-5,30 \pm 3,66\%$ ($p = 0,039$ между группами). Изменения в показателях динамики ОБ и ОТ/ОБ имели однонаправленный характер, однако достоверная разница между группами лечения при этом отсутствовала ($p = 0,108$ и $p = 0,819$ соответственно).

К концу исследования большинство больных в обеих группах похудели на 5—10% от исходной МТ. Однако среди принимавших орлистат доля пациентов, похудевших более чем на 10%, была достоверно выше ($p < 0,05$).

Аналогичные изменения выявлены при анализе ИМТ. Изменения ОТ у большинства пациентов, принимавших орлистат, наблюдали в диапазоне 5—10% от исходной, а в группе больных, находящихся на лечении метформином, — менее 5% от исходной ОТ. Аналогичные изменения выявлены при анализе ОБ, однако следует отметить, что у людей, получавших метформин, ОБ уменьшался более чем на 10%.

Для повышения объективности интерпретации полученных данных нами был проведен метаанализ представленных в печати результатов по динамике изменения МТ у больных СД 2-го типа, которые получали метформин или орлистат. Используя предложенный The Cochrane Collaboration метод слияния собственных и международных достоверных данных, было установлено, что не только в нашем исследовании, но и в сравниваемых орлистат оказывает более выраженное действие на снижение МТ, чем метформин. Метформин хотя и обладает способностью снижать МТ, но это его действие не является ведущим (табл. 1) [3, 5, 8, 11—14, 16, 17, 21—23, 25].

Таким образом, орлистат и метформин оказывают однонаправленное положительное действие на снижение МТ, ОТ и ОБ, однако влияние орлиста на показатели МТ достоверно больше.

Сравнительный анализ уровней HbA_{1c} , ГН и параметров ПТТГ. И метформин, и орлистат оказывают сопоставимое действие на уровень ГН — она достоверно снизилась в обеих группах в конце лечения

Таблица 1

Влияние орлиста и метформина на изменение МТ

исследование	Орлистат		исследование	Метформин	
	л	изменение МТ ($M \pm m$)		л	изменение МТ ($M \pm m$)
Собственные данные	24	$-8,68 \pm 4,15$	Собственные данные	22	$-4,86 \pm 2,34$
Bloch [3]	38	$-2,30 \pm 2,80$	Hermann [11]	38	$-0,80 \pm 3,08$
Hanefeld [10]	189	$-5,30 \pm 5,10$	DeFronzo [7]	210	$-3,80 \pm 2,50$
Hollander [13]	139	$-6,19 \pm 6,01$	DeFronzo [7]	143	$-0,60 \pm 3,58$
Kelley [15]	137	$-3,89 \pm 14,34$	Pavo [21]	100	$-2,40 \pm 0,40$
Kelley [16]	17	$-10,10 \pm 5,77$	Hoffman [12]	31	$-0,50 \pm 8,40$
Miles [20]	160	$-4,70 \pm 3,79$	Chiasson [5]	81	$-0,79 \pm 2,97$
Wang [25]	30	$-7,00 \pm 6,36$	Tamez [22]	29	$-1,00 \pm 4,52$

Всего... 734

Всего... 654

Тест гетерогенности: $Chi^2 = 53,84$; $df = 7$ ($p < 0,00001$): $I^2 = 87,0\%$

Тест для сравнения эффекта орлиста и метформина: $Z = 4,71$ ($p < 0,00001$)

(с $8,62 \pm 1,77$ до $7,35 \pm 1,77$ ммоль/л, $p < 0,001$ и с $8,59 \pm 1,81$ до $7,16 \pm 1,64$ ммоль/л, $p < 0,001$ соответственно), но различия между группами при этом отсутствовали.

В обеих группах в ходе исследования снизился уровень HbA_{1c} (с $9,07 \pm 1,43$ до $7,77 \pm 1,49\%$ у больных, принимавших орлистат, и с $8,83 \pm 1,85$ до $8,66 \pm 1,77\%$ у больных, принимавших метформин), однако только у получавших орлистат это снижение было статистически достоверным ($p < 0,001$). Достоверных различий по уровню HbA_{1c} между группами не выявлено.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными аналогичных исследований из базы The Cochrane Library [6, 9, 15, 18, 25] (табл. 2) нами не выявлено различий во влиянии орлистата и метформина на уровень глюкозы крови натощак ($p = 0,84$) и HbA_{1c} ($p = 0,71$).

Таким образом, как орлистат, так и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на уровень глюкозы крови натощак и HbA_{1c} у больных с умеренной декомпенсацией СД 2-го типа, получавших только диетотерапию до назначения этих препаратов.

В обеих группах в конце исследования произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня

глюкозы крови во всех точках в ходе ПТТГ (0, 1 и 2 ч после нагрузки) и общих площадей под кривой гликемии (с $1676,54 \pm 288,73$ до $1442,75 \pm 278,10$ ммоль/л · мин в группе больных, получавших орлистат, $p < 0,001$ и с $1717,44 \pm 385,15$ до $1566,71 \pm 341,38$ ммоль/л · мин в группе больных, получавших метформин, $p = 0,003$), однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,55$).

При анализе постпрандиальной гликемии достоверной динамики площади над уровнем ГН (S1) в ПТТГ в обеих группах лечения не выявлено (табл. 3).

При анализе относительных показателей площадей в ходе ПТТГ выявлено достоверное повышение относительного показателя $OS_{1/2}$ (отражающего вклад постпрандиальной гликемии, превышающей ГН, в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л) в обеих группах ($p = 0,006$ для пациентов, принимавших орлистат и $p = 0,002$ для принимавших метформин), при этом различия между группами отсутствуют ($p = 0,82$).

Вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (показатель $OS_{2/5}$) достоверно снизился в обеих группах лечения: с $58,63 \pm 7,90$ до $51,93 \pm 8,23\%$ в группе больных, принимавших ор-

Таблица 2

Влияние орлистата и метформина на изменение уровня HbA_{1c} и глюкозы крови натощак

Орлистат			Метформин		
исследование	n	изменение ($M \pm m$)	исследование	n	изменение ($M \pm m$)
<i>HbA_{1c}, %</i>					
Собственные данные	24	-1,35 ± 2,05	Собственные данные	21	-0,32 ± 2,34
Hanefeld [10]	189	-0,90 ± 1,30	DeFronzo [7]	210	-0,40 ± 1,44
Hollander [13]	139	-0,28 ± 1,06	DeFronzo [7]	143	-1,40 ± 1,19
Kelley [15]	137	-0,62 ± 4,55	Pavo [21]	100	-1,50 ± 0,90
Kelley [16]	17	-1,65 ± 1,28	Inzucchi [14]	15	-0,50 ± 1,32
Lindgarde [17]	46	-0,65 ± 1,18	Teupe [23]	50	-0,90 ± 1,44
Miles [20]	160	-0,75 ± 1,01	UKPDS, 1998	342	-0,30 ± 1,43
Wang [25]	24	-1,10 ± 0,85	Hoffman [12]	31	-0,86 ± 0,65
Всего...	736			912	
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 100,35$; $df = 7$ ($p < 0,00001$); $I^2 = 93,0\%$					
Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 0,37$ ($p = 0,71$)					
<i>Глюкоза крови натощак, ммоль/л</i>					
Собственные данные	24	-1,28 ± 1,58	Собственные данные	21	-1,30 ± 1,52
Bloch [3]	38	-1,64 ± 2,92	Hermann [11]	38	-2,40 ± 2,46
Hanefeld [10]	189	-1,60 ± 2,50	DeFronzo [7]	210	-0,10 ± 4,34
Hollander [13]	139	-0,02 ± 1,65	DeFronzo [7]	143	-2,90 ± 3,58
Kelley [15]	137	-1,63 ± 2,80	Pavo [21]	100	-2,80 ± 1,00
Kelley [16]	17	-3,44 ± 2,06	Inzucchi [14]	15	-3,25 ± 3,45
Lindgarde [17]	46	-1,63 ± 2,84	Hoffman [12]	31	-1,00 ± 0,59
Miles [20]	160	-2,00 ± 2,53	Chiasson [5]	81	-1,12 ± 2,52
Wang [25]	30	-0,50 ± 0,94	Goldstein [8]	76	0,33 ± 2,31
Всего...	780			715	
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 108,71$; $df = 8$ ($p < 0,00001$); $I^2 = 92,6\%$					
Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 0,21$ ($p = 0,84$)					
<i>HbA_{1c} и глюкоза крови натощак</i>					
Всего...	1516			1627	
Тест гетерогенности: $Chi^2 = 210,57$; $df = 16$ ($p < 0,00001$); $I^2 = 92,4\%$					
Тест для сравнения эффекта орлистата и метформина: $Z = 0,09$ ($p = 0,93$)					

Таблица 3

Динамика общей площади под кривой гликемии (S) и площади над уровнем гликемии натошак (S1) в ходе ПТТГ (в ммоль/л·мин)

Показатель	Визит	Орлистат	Метформин
S	1-й	1676,54 ± 288,73	1717,44 ± 385,15
	4-й	1442,75 ± 278,10	1566,71 ± 341,38
	p	p < 0,001	p = 0,003
S1	1-й	645,92 ± 157,65	683,04 ± 236,43
	4-й	583,25 ± 137,61	685,00 ± 220,88
	p	p = 0,087	p = 0,350

Примечание. p < 0,05 между группами.

лигат (p < 0,001), и с 58,89 ± 9,51 до 55,13 ± 9,82% в группе пациентов, получавших метформин (p < 0,001). При этом статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,25).

Таким образом, оба исследуемых препарата оказывают сопоставимое положительное влияние на постпрандиальную гликемию в ПТТГ у больных СД 2-го типа, ранее не получавших таблетированные сахароснижающие препараты.

Метформин относится к сахароснижающим препаратам, поэтому его влияние на компенсацию СД закономерно. Исходя из вышеприведенных данных, орлистат также улучшает углеводный обмен. Можно предположить, что это происходит за счет значимого снижения веса больных.

ИРИ в ПТТГ не менялся в процессе исследования в каждой отдельной группе. При этом различия в уровне ИРИ между группами во всех точках отсутствовали. Таким образом, динамика уровня ИРИ в ходе ПТТГ была одинаковой как в начале, так и в конце исследования.

В ходе исследования на фоне лечения метформином выявлено снижение индекса ИР-НОМА с 5,75 ± 4,72 до 3,97 ± 2,71 (p = 0,17), в то время как в группе орлистата этот индекс не изменился (с 6,50 ± 4,24 до 6,15 ± 5,33; p = 0,67). В конце исследования возникла достоверная разница в индексе ИР-НОМА (p = 0,03) между группами. Эти данные указывают на то, что метформин, в отличие от орлистата снижает ИР у больных СД 2-го типа.

Таблица 4

Лабораторные показатели (в ммоль/л) липидного обмена по визитам

Показатель	Визит	Орлистат	Метформин
ОХС	1-й	6,13 ± 0,87	6,51 ± 1,28
	4-й	5,33 ± 1,51	5,42 ± 0,95
	p ₁₋₄	p = 0,012	p = 0,002
ТГ	1-й	2,10 ± 1,08	2,06 ± 1,25
	4-й	1,91 ± 0,90	1,86 ± 0,52
	p ₁₋₄	p = 0,346	p = 0,794
ЛПВП	1-й	1,04 ± 0,27	1,09 ± 0,34
	4-й	0,92 ± 0,20	1,11 ± 0,60
	p ₁₋₄	p = 0,072	p = 0,159
ЛПНП	1-й	4,28 ± 0,94	4,65 ± 1,12
	4-й	3,53 ± 1,44	3,56 ± 0,85
	p ₁₋₄	p = 0,036	p = 0,002

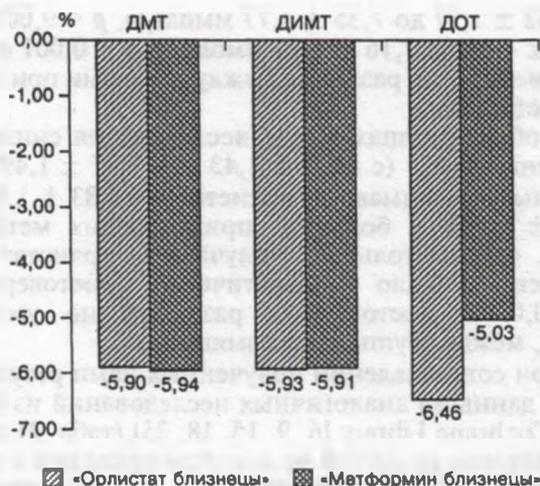


Рис. 2. DMТ, DIMТ, DOT в % от 1-го визита.

Сравнительный анализ сердечно-сосудистых показателей. Вероятно, в результате снижения МТ у больных СД 2-го типа произошло статистически достоверное снижение систолического АД (САД) в обеих группах: с 139,81 ± 16,34 до 131,04 ± 13,75 мм рт. ст. в группе пациентов, принимавших орлистат (p < 0,05), и с 137,60 ± 20,26 до 127,62 ± 11,36 мм рт. ст. в группе больных, принимавших метформин (p < 0,05). Диастолическое АД (ДАД) также снизилось в обеих группах: с 87,69 ± 9,19 до 81,87 ± 9,19 мм рт. ст. у лечившихся орлистатом и с 82,00 ± 11,27 до 78,57 ± 8,08 мм рт. ст. у принимавших метформин, однако только в 1-м случае оно было статистически достоверно (p < 0,05). Существенных различий в уровнях САД и ДАД между группами в ходе исследования не выявлено. Таким образом, орлистат и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на снижение уровней САД и ДАД у обследованных нами больных СД 2-го типа.

При анализе показателей липидного обмена в обеих группах выявлено достоверное снижение уровней ОХС и ЛПНП; но изменения уровней ТГ и ЛПВП статистически оказались недостоверны. При этом достоверной разницы между группами по показателям липидного обмена не выявлено (табл. 4). Таким образом, как орлистат, так и метформин в одинаковой степени изменяют показатели липидного обмена при СД 2-го типа.

Метод близнецов. При дальнейшем анализе для исключения влияния ДИМТ на показатели углеводного и жирового обмена методом близнецов были подобраны по 12 больных из каждой группы со сходными изменениями ИМТ. В результате получены подгруппы больных, сравнимых по возрасту, полу, длительности СД, ИМТ и динамике изменения всех антропометрических показателей (подгруппы "орлистат близнецы" и "метформин близнецы" (рис. 2).

В ходе исследования в подгруппе "метформин близнецы" (в отличие от подгруппы "орлистат близнецы") отмечено достоверное снижение уровня ГН (p < 0,05), причем на 2-м визите разница в этих показателях была статистически достоверна

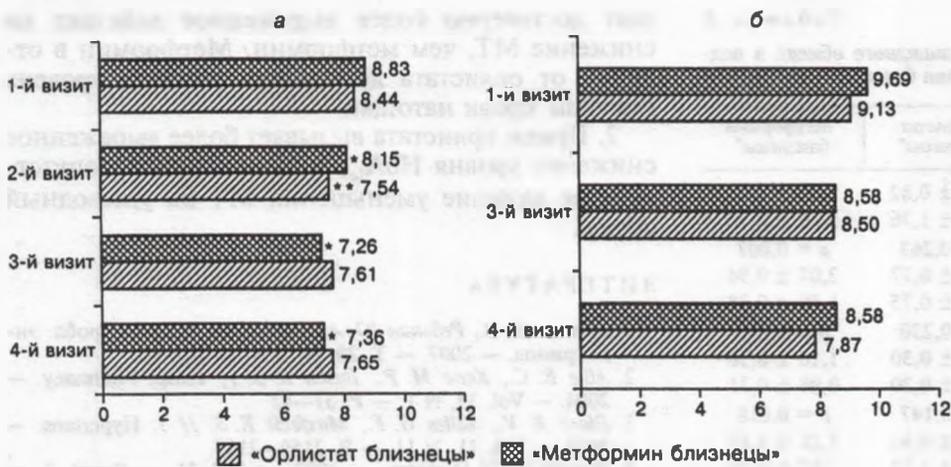


Рис. 3. Динамика показателей углеводного обмена в подгруппах "орлистат близнецы" и "метформин близнецы".

а — уровень глюкозы натощак ммоль/л; б — уровень HbA_{1c}, %. * — $p < 0,05$ внутри подгрупп по отношению к 1-му визиту; ** — $p < 0,05$ между подгруппами.

между подгруппами ($p < 0,05$). При сравнении динамики уровня глюкозы крови натощак (в процентах от исходного визита) выявлена тенденция к большему снижению этого показателя в подгруппе "метформин близнецы" ($-16,47 \pm 12,87\%$ по сравнению с $-7,28 \pm 21,23\%$ в подгруппе "орлистат близнецы"), хотя достоверная разница между подгруппами при этом отсутствовала ($p = 0,705$). Таким образом, метформин, снижая ночную гиперпродукцию глюкозы печенью, оказывает более выраженное влияние на уровень глюкозы крови натощак (рис. 3), когда исключается влияние снижения МТ на фоне лечения.

Вместе с тем достоверных различий в уровне HbA_{1c} между подгруппами не выявлено (см. рис. 3). Анализ динамики уровня HbA_{1c} (в процентах от исходного визита) показал, что его снижение более выражено в подгруппе "орлистат близнецы" ($-11,74 \pm 21,10\%$ по сравнению с $-8,67 \pm 21,27\%$ в подгруппе "метформин близнецы"), хотя достоверная разница между подгруппами также отсутствовала ($p = 0,705$). Отсутствие статистически значимых различий между подгруппами может быть объяснено малым количеством пациентов в данных подгруппах.

В обеих подгруппах в конце исследования произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня глюкозы крови во всех точках в ходе ПТТГ (0, 1 и 2 ч после нагрузки) и общих площадей под кривой гликемии (с $1703,50 \pm 311,83$ до $1555,50 \pm 311,57$ ммоль/л · мин, $p = 0,029$ в подгруппе "орлистат близнецы" и с $1857,75 \pm 358,17$ до $1661,00 \pm 364,51$ ммоль/л · мин, $p = 0,016$, в подгруппе "метформин близнецы"), однако статистически значимых различий между подгруппами не выявлено.

При анализе абсолютных площадей S1 и S2 отмечено снижение площади S1 (в подгруппе "орлистат близнецы" с $690,50 \pm 163,54$ до $637,50 \pm 153,56$ ммоль/л · мин, $p = 0,345$, в подгруппе "метформин близнецы" с $795,75 \pm 218,57$ до $778,00 \pm 222,52$ ммоль/л · мин, $p = 0,625$) и достоверное снижение показателя S2, отражающего превыше-

ние гликемии над верхней границей нормы гликемии натощак в ходе ПТТГ в обеих подгруппах (в подгруппе "орлистат близнецы" с $1031,50 \pm 311,83$ до $833,50 \pm 311,57$ ммоль/л · мин, $p = 0,029$, в подгруппе "метформин близнецы" с $1185,75 \pm 358,17$ до $989,00 \pm 364,51$ ммоль/л · мин, $p = 0,016$), при этом достоверных различий между подгруппами не выявлено.

При анализе относительных площадей в ходе исследования в подгруппе "метформин близнецы" отмечено достоверное повышение показателя OS_{1/2}, отражающего вклад постпрандиальной гликемии, превышающей

ГН, в постпрандиальную гликемию, превышающую 5,6 ммоль/л (с $69,00 \pm 11,97$ до $82,85 \pm 18,86\%$, $p = 0,001$), и достоверное снижение показателя OS_{2/5}, отражающего вклад постпрандиальной гликемии, превышающей гликемию 5,6 ммоль/л, в постпрандиальную гликемию в ПТТГ (с $62,55 \pm 7,42$ до $57,72 \pm 9,21\%$, $p = 0,003$). В подгруппе "орлистат близнецы" произошло достоверное снижение показателя OS_{2/5} (с $59,18 \pm 8,29$ до $55,18 \pm 9,09\%$, $p = 0,021$). Достоверных различий между подгруппами в относительных показателях площадей в ходе исследования не выявлено.

Уровень ИРИ в ПТТГ не менялся в процессе исследования в каждой отдельной подгруппе. При этом различия в уровне ИРИ между подгруппами во всех точках отсутствовали. Таким образом, динамика уровня ИРИ в ходе ПТТГ была одинаковой в обеих подгруппах как в начале, так и в конце исследования.

На фоне лечения метформином выявлено более значимое снижение индекса ИР-НОМА (с $6,71 \pm 5,61$ до $3,78 \pm 3,10$, $p = 0,070$) по сравнению с орлистатом ($6,03 \pm 2,85$ до $5,02 \pm 3,54$ ($p = 0,210$)), однако существенных различий в значениях ИР-НОМА между подгруппами ни в начале ($p = 0,705$), ни в конце ($p = 0,257$) исследования не было.

В результате уменьшения МТ произошло снижение САД (в подгруппе "метформин близнецы" с $140,42 \pm 16,02$ до $127,08 \pm 9,16$ мм рт. ст., $p = 0,007$; в подгруппе "орлистат близнецы" с $141,25 \pm 16,67$ до $132,50 \pm 16,03$ мм рт. ст., $p = 0,165$) и ДАД (в подгруппе "метформин близнецы" с $85,00 \pm 10,44$ до $78,75 \pm 5,69$ мм рт. ст., $p = 0,091$, в подгруппе "орлистат близнецы" с $85,83 \pm 8,75$ до $81,67 \pm 8,88$ мм рт. ст., $p = 0,262$). Существенных различий в уровнях САД ($p = 0,655$) и ДАД ($p = 0,655$) между подгруппами в конце исследования не выявлено.

При анализе показателей липидного обмена в подгруппе "метформин близнецы" выявлено достоверное снижение уровня холестерина в ходе ис-

Таблица 5

Лабораторные показатели (в ммоль/л) липидного обмена в подгруппах "орлистат близнецы" и "метформин близнецы" по визитам

Показатель	Визит	"Орлистат близнецы"	"Метформин близнецы"
ОХС	1-й	6,29 ± 0,82	7,23 ± 1,41
	4-й	5,63 ± 1,76	5,46 ± 0,77
	P_{1-4}	$p = 0,263$	$p = 0,007$
ТГ	1-й	1,91 ± 0,77	2,07 ± 0,94
	4-й	1,65 ± 0,75	1,79 ± 0,28
	P_{1-4}	$p = 0,230$	$p = 0,273$
ЛПВП	1-й	1,03 ± 0,30	1,16 ± 0,30
	4-й	0,93 ± 0,20	0,98 ± 0,31
	P_{1-4}	$p = 0,147$	$p = 0,018$
ЛПНП	1-й	4,55 ± 0,91	5,21 ± 1,15
	4-й	3,95 ± 1,72	3,67 ± 0,75
	P_{1-4}	$p = 0,491$	$p = 0,009$

следования отмечалось некоторое снижение ЛПВП, однако их уровень сохранялся в пределах нормальных значений. Достоверной разницы между подгруппами терапии по показателям липидного обмена не выявлено (табл. 5). Таким образом, как орлистат, так и метформин одинаково улучшают показатели липидного обмена при СД 2-го типа.

При одинаковой потере МТ в обеих подгруппах выявляется отчетливая разница во влиянии орлистата и метформина на углеводный обмен. Метформин подавляет гиперпродукцию глюкозы печеную, в результате чего достоверно снижается уровень глюкозы крови натощак. Орлистат также приводит к улучшению углеводного обмена, скорее всего связанного с улучшением уровня гликемии в течение дня. Можно предположить, что орлистат, препятствуя всасыванию липидов, ведет к их избыточному накоплению в кишечнике, что, с одной стороны, может уменьшать всасывание углеводов, а с другой стороны, ускорять пассаж пищевого комка по кишечнику, что также снижает всасывание углеводов. Влияние исследуемых препаратов на липидный обмен также несколько отличается. Метформин снижает уровни ХС и ЛПНП за счет снижения уровня глюкозы крови, МТ и, возможно, собственного антиатерогенного действия. Орлистат же, препятствуя всасыванию жиров в кишечнике, также улучшает липидный обмен.

Выводы

1. У больных СД 2-го типа с избыточной МТ или ожирением орлистат и метформин оказывают сопоставимое положительное влияние на углеводный и липидный обмен, АД. При этом орлистат оказы-

вает достоверно более выраженное действие на снижение МТ, чем метформин. Метформин в отличие от орлистата достоверно снижает уровень глюкозы крови натощак.

2. Прием орлистата вызывает более выраженное снижение уровня HbA_{1c} , если исключить сопутствующее влияние уменьшения МТ на углеводный обмен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древал А. В., Редькин Ю. А., Богомолов В. В. // Пробл. эндокринологии. — 2007. — Т. 20, № 1. — С. 10–18.
2. Allie E. C., Kane M. P., Busch R. S. // Hosp. Pharmacy. — 2004. — Vol. 39, N 1. — P. 37–42.
3. Bloch K. V., Salles G. F., Muxfeldt E. S. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 2159–2165.
4. Bonnici F. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 1692.
5. Chiasson J. L., Nadeau L. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 989–994.
6. The Cochrane Library 2006, Issue 1, <http://www.thecochranelibrary.com>
7. DeFronzo R. A., Goodman A. M. // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, N 9. — P. 541–549.
8. Goldstein B. J., Pans M., Rubin C. J. // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25, N 3. — P. 890–903.
9. Halpern A. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 2. — P. A437.
10. Hanefeld M., Sachse G. // Diabet. Obes. Metab. — 2002. — Vol. 4. — P. 415–423.
11. Hermann L. F., Schersten B., Bitzen P. O. et al. // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17, N 10. — P. 1100–1109.
12. Hoffmann J., Spengler M. // Am. J. Med. — 1997. — Vol. 103, N 6. — P. 483–490.
13. Hollander P. A., Elbein S. C., Hirsch I. B. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 8. — P. 1288–1294.
14. Inzucchi S. E., Maggs D. G., Spollett G. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 13. — P. 867–872.
15. Kelley D. E., Bray G. A., Pi-Sunyer F. X. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1033–1041.
16. Kelley D. E., Kuller L. H., McKolanis T. M. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 1. — P. 33–40.
17. Lindgarde F. // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 248, N 3. — P. 245–254.
18. Matthews D. R., Hosker J. P. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412–419.
19. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus (Review). Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons. 2006.
20. Milles J. M., Leiter L., Hollander P. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1123–1128.
21. Pavo I., Jermendy G., Varkonyi T. T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 4. — P. 1637–1645.
22. Tamez Perez H. E., de Gomez Ossio M. D., Ibarra Martinez I. B. // Med. Interna de Mexico. — 1997. — Vol. 13, N 6. — P. 272–275.
23. Teupe B., Bergis K. // Diabete et Metab. — 1991. — Vol. 17. — P. 213–217.
24. Turner R. C., Holman R. R., Stratton I. M. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9131. — P. 854–865.
25. Wang Y., Liu C., Liu Y. // Chinese J. New Drugs. — 2003. — Vol. 22, N 11. — P. 651–653.

Поступила 01.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.39-092:616.154:577.175.62]-008.61-07

Л. А. Суплотова¹, Е. Б. Храмова¹, О. Б. Старкова², С. Н. Суплотов¹, Н. Ю. Южакова³,
С. В. Фомина⁴**РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ 17-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА
И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ**¹ГОУ ВПО Тюменская медицинская академия Росздрава, ²Тюменская областная клиническая больница № 2,
³Многопрофильная клиника ТюмГМА, ⁴Городской консультативно-диагностический центр, Тюмень

Гиперандрогения оказывает существенное негативное влияние на течение беременности. Определение уровня 17-гидрокси-прогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в качестве маркеров адrenaльной гиперандрогении у беременных без учета особенностей метаболизма гормонов в период гестации способствует гипердиагностике неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников и влечет за собой неадекватную терапевтическую тактику. Изолированное повышение дегидроэпиандростерон-сульфата не сопровождается увеличением частоты андрогензависимых осложнений беременности.

Ключевые слова: беременность, гиперандрогения, дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-гидроксипрогестерон.

Hyperandrogenism has a considerable negative impact on the course of pregnancy. The measurement of the levels of 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone sulfate as markers of adrenal hyperandrogenism, without taking into account the gestational metabolism of the hormones, promotes the hyperdiagnosis of nonclassical forms of congenital adrenal cortex dysfunction and involves inadequate treatment policy. The isolated elevation of dehydroepiandrosterone sulfate is not attended by an increase in the incidence of androgen-dependent complications of pregnancy.

Key words: pregnancy, hyperandrogenism, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone.

В последние годы в России отмечаются устойчивая тенденция снижения рождаемости и высокая частота невынашивания беременности, что усугубляет демографическую ситуацию, характеризующуюся отрицательным коэффициентом естественного прироста. Таким образом, проблема репродуктивных потерь приобретает не только медицинское, но и социально-демографическое значение. В этой связи актуальными представляются вопросы диагностики и коррекции состояний, препятствующих зачатию и вынашиванию беременности.

В спектре гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, значительное место занимает гиперандрогения. Одной из наиболее частых причин гиперандрогении надпочечникового генеза является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), распространенность неклассической формы заболевания достигает 4% в общей популяции. При неклассических формах врожденной ферментопатии клинические симптомы минимальны, а наступившая беременность становится сильнейшим провоцирующим фактором, впервые выявляющим скрытую дисфункцию стероидогенеза [1]. В этом случае обследование женщины и верификация диагноза проводятся не на этапе планирования беременности, а уже в I триместре. Своевременная диагностика заболевания и патогенетическая терапия позволяют сократить репродуктивные потери на ранних сроках гестации [2, 5].

Гормональными маркерами адrenaльной гиперандрогении являются повышенные уровни 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭГА-С). В справочной литературе представлены нормативы концентрации ДЭГА-С в зависимости от возраста и 17-ОНР в зависимости от фазы менструального цикла. Сложность в адекватной оценке уровней ДЭГА-С и 17-

ОНР во время беременности возникает ввиду особенностей гормональной секреции плаценты и высокой активности адrenaльного стероидогенеза матери и плода. Так, продукция ДЭГА-С надпочечниками плода на порядок превышает материнскую секрецию гормона (200 и 30 мг/сут соответственно) [3]. Существенное влияние на концентрацию ДЭГА-С у беременной оказывает активность фетоплацентарного комплекса, использующего гормон в качестве субстрата для синтеза эстриола [5]. Возрастающая концентрация 17-ОНР в период гестации отражает физиологическую активацию стероидогенеза во 2-й половине беременности [6]. Однако производители лабораторных тест-систем предлагают единые референтные интервалы (РИ) маркеров гиперандрогении для всего периода гестации, не учитывающие также возрастные особенности гормональной секреции. Неверная интерпретация биохимических маркеров адrenaльной гиперандрогении в период гестации приводит к гипердиагностике неклассической формы ВДКН и влечет за собой необоснованное широкое применение глюкокортикостероидной терапии у беременных.

Цель исследования: разработать и обосновать РИ уровней 17-ОНР и ДЭГА-С у беременных и оценить предикторную роль высокого уровня гормонов в диагностике андрогензависимых осложнений беременности.

Материалы и методы

Согласно рекомендациям кафедры акушерства и гинекологии Тюменской государственной медицинской академии при поддержке Управления здравоохранения Тюмени с 2002 г. всем беременным женщинам, имеющим отягощенный репродуктивный анамнез и угрозу прерывания беременности, выполняется исследование уровней ДЭГА-С

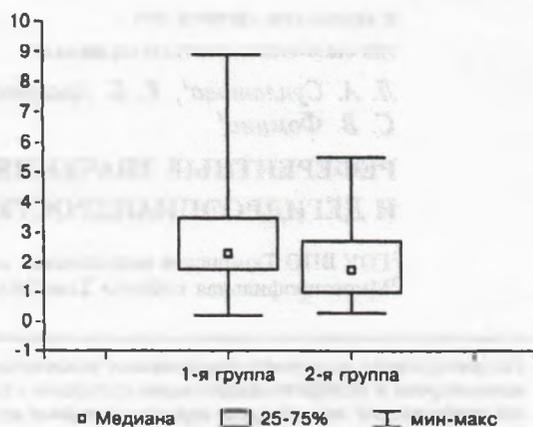
и 17-ОНР для исключения гиперандрогении надпочечникового генеза. За период с 2002 по 2004 г. концентрация ДГЭА-С определена у 3869, а концентрация 17-ОНР — у 424 из 11 260 беременных. На наш взгляд, столь значительные материальные и интеллектуальные затраты на скрининг требуют клинического обоснования. У 72% обследованных беременных концентрация ДГЭА-С превышала рекомендованный лабораторный норматив.

Возможность диагностики неклассической формы ВДКН в период гестации с учетом существующих и разработанных в исследовании референтных уровней метаболитов стероидного синтеза рассматривалась при ретроспективном анализе течения беременности у 460 женщин, отобранных методом случайной выборки из группы обследованных на сывороточные маркеры гиперандрогении. Критерий исключения — наступление беременности вследствие экстракорпорального оплодотворения или стимуляции овуляции. Средний возраст женщин в группе составил $26,8 \pm 4,6$ года. Большинство из них (89,6%) русские. При клиническом осмотре все беременные имели женский фенотип без признаков маскулинизации. Наиболее частыми андрогензависимыми осложнениями гестации в исследуемой группе женщин были хроническая маточно-плацентарная недостаточность (ХМПН — 91,7%), угроза прерывания беременности (80,7%) и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН — 15,7%).

С целью определения РИ ДГЭА-С и 17-ОНР для периода гестации одномоментно обследовано 234 женщины в различные сроки беременности — от 5 до 36 нед. Исследование проводили методом случайной выборки, забор крови осуществляли согласно Хельсинкской декларации 1975 г. при условии получения информированного согласия. Критерии исключения: отягощенный репродуктивный анамнез, наличие угрозы прерывания беременности, клинические признаки гиперандрогении при объективном осмотре, прием гормональных препаратов, а также хроническая соматическая патология.

Гормональное обследование беременных основной группы проводили в лаборатории областного перинатального центра (главный врач — доктор мед. наук Е. В. Кашуба) с использованием анализатора фотометрического ИФА (Multiscan, Labsystems, Финляндия). РИ уровней ДГЭА-С и 17-ОНР у здоровых женщин во время беременности определяли на базе клинико-диагностической лаборатории многопрофильной клиники ТюмГМА (зав. Н. Ю. Южакова). Гормональные исследования проводили методом конкурентного твердофазного ИФА с использованием тест-систем Activ DHEA-S DSL — 103500 и 17- α -ОН Progesteron ELISA (DRG Diagnostics). РИ уровня ДГЭА-С, предложенный фирмой-производителем для беременных, составил 0,2—1,2 мкг/мл, РИ уровня 17-ОНР для III триместра беременности — 2,0—12,0 нг/мл.

Для статистической обработки материала применяли пакет программ Statistica (версия 6.0) и Microsoft Excel (версия 7). Сравнение независимых групп проводили, используя критерии Манна—



Медиана и 95-процентильный интервал ДГЭА-С в I триместре у женщин до 30 лет (1-я группа) и старше 31 года (2-я группа). По оси ординат — уровень ДЭГА-С (в мкг/мл).

Уитни, Краскела—Уоллиса, χ^2 с поправкой Пирсона. Для изучения зависимостей применяли корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена (r). Прогностические факторы (предикторы) осложнений выявляли с помощью логистического регрессионного анализа с расчетом регрессионных коэффициентов, критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке гипотез для данного исследования принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Рассматривая беременность как провоцирующий фактор, впервые выявляющий скрытую дисфункцию стероидогенеза, а гиперандрогению как фактор риска репродуктивных потерь, в исследовании предпринята попытка оценить значимость изменений уровней ДГЭА-С и 17-ОНР в формировании андрогензависимых осложнений периода гестации.

У 86,5% из 460 обследованных женщин уровень ДГЭА-С превысил предлагаемые нормативные значения (0,2—1,2 мкг/мл), что отражает общую тенденцию высокой концентрации аналита среди беременных. Выявлена обратная пропорциональная зависимость между уровнем гормона и сроком беременности, что не учитывается в инструкции к лабораторным тест-системам. Различия уровня ДГЭА-С в I—III триместрах беременности оказались статистически значимы: 2,3—1,7 и 1,5 мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). В исследовании также установлена зависимость концентрации ДГЭА-С от возраста женщины, что не указано в инструкциях (см. рисунок).

Маркером недостаточности фермента 21-гидроксилазы, составляющей до 95% в структуре ферментативных дефектов при ВДКН, является 17-ОНР. Справочная литература не содержит информации о референтных значениях 17-ОНР в I и II триместрах беременности, поэтому интерпретация полученных результатов исследования проводится с учетом интервала, рекомендованного для III триместра (2,0—12,0 нг/мл). Следует отметить, что концентрация 17-ОНР у беременных определялась

Таблица 1

Уровень ДГЭА-С (в мкг/мл) у здоровых женщин в зависимости от возраста и срока гестации

Три-местр	До 30 лет		Старше 31 года	
	n	ДГЭА-С	n	ДГЭА-С
I	50	1,48 [0,43–3,21]	28	1,2 [0,35–2,5]
II	47	1,04 [0,46–2,8]	31	0,84 [0,3–2,26]
III	51	0,89 [0,34–2,33]	27	0,72 [0,27–1,88]

Примечание. Здесь и в табл. 2 — медиана [2,5–97,5%].

в 8 раз реже, чем концентрация ДГЭА-С. У 10,5% обследованных женщин уровень 17-ОНР в I триместре превышал существующий лабораторный норматив.

Полученные данные не позволяют определить истинную распространенность врожденной ферментопатии среди беременных. Для здоровых беременных разработаны РИ маркеров адrenaловой гиперандрогении с учетом возраста женщины и срока гестации (табл. 1). По результатам исследования, проведенного в группе здоровых женщин, установлено, что секреция 17-ОНР составляет в I триместре 2,44 [1, 2–5, 9] нг/мл, во II — 2,64 [1, 2–6, 8] нг/мл и значительно возрастает в III триместре — 4,61 [1, 25–11,0] ($p < 0,05$), при этом не выявлено возрастных различий ($p > 0,05$). Референтный уровень 17-ОНР в III триместре соответствует лабораторной норме для данного срока гестации. Верхние границы РИ ДГЭА-С и 17-ОНР (97 перцентили) использовали в качестве лабораторной нормы.

Для подтверждения обоснованности предложенных изменений референтных значений ДГЭА-С для беременных, проведен сравнительный анализ частоты осложнений в период гестации в 3 группах женщин в возрасте до 30 лет: 1-я ($n = 21$) — беременные с ДГЭА-С в I триместре от 0,2 до 1,2 мкг/мл (лабораторная норма, используемая в настоящее

время); 2-я ($n = 196$) — беременные с ДГЭА-С в I триместре от 1,21 до 3,2 мкг/мл (интервал между верхней границей существующей лабораторной нормы и верхней границей РИ гормона в I триместре, определенного для здоровой популяции беременных женщин Тюмени); 3-я ($n = 94$) — беременные с ДГЭА-С крови в I триместре более 3,21 мкг/мл (гормональные показатели, превышающие РИ для I триместра, определенный для здоровой популяции беременных женщин Тюмени).

В исследовании не установлены достоверные различия в клинических особенностях течения беременности у женщин 1-й и 2-й групп ($p > 0,05$). Это свидетельствует о возможности увеличения референтного уровня ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл и использовании его в качестве лабораторной нормы у женщин до 30 лет (табл. 2).

Смещение верхней границы нормы до 3,2 мкг/мл позволяет исключить адrenaловую гиперандрогению у наиболее многочисленной 2-й группы обследованных женщин и избежать таким образом необоснованного назначения глюкокортикоидной терапии.

Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе течения беременности и родов у женщин в возрасте старше 31 года (табл. 3) Повышение верхней границы нормы ДГЭА-С до референтного уровня, определенного для данного возраста (2,5 мкг/мл), также не сопровождалось возрастанием частоты андрогензависимых осложнений беременности и родов.

Полученные результаты подтверждаются путем построения математической модели по оценке вероятности развития осложнений гестационного периода в зависимости от уровня ДГЭА-С в I триместре беременности. Изолированное повышение уровня ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл и более не увеличивает шансы развития андрогензависимых осложнений у беременных в возрасте до 30 лет. У женщин

Таблица 2

Особенности течения беременности в 3 группах женщин до 30 лет

Осложнение течения беременности	ДГЭА-С до 1,2 мкг/мл ($n = 21$)	ДГЭА-С от 1,21 до 3,2 мкг/мл ($n = 196$)	ДГЭА-С более 3,21 мкг/мл ($n = 94$)	p_1	p_2
Угроза невынашивания:					
I триместр	11 (52,4)	99 (50,5)	45 (47,9)	0,888	0,487
II триместр	11 (52,4)	122 (62,2)	58 (61,7)	0,626	0,917
III триместр	5 (23,8)	47 (24,0)	25 (26,6)	0,947	0,923
ИЦН	4 (19)	29 (14,8)	10 (10,6)	0,606	0,487

Примечание. Здесь и в табл. 4: p_1 — сравнение 1-й и 2-й групп; p_2 — сравнение 1-й, 2-й и 3-й групп. Здесь и в табл. 3, 4 в скобках — процент.

Таблица 3

Сравнение течения беременности в 3 группах женщин в возрасте старше 31 года

Осложнение течения беременности	ДГЭА-С до 1,2 мкг/мл ($n = 24$)	ДГЭА-С от 1,21 до 2,5 мкг/мл ($n = 40$)	ДГЭА-С более 2,51 мкг/мл ($n = 24$)	p_1	p_2
Угроза невынашивания:					
I триместр	7 (29,2)	17 (42,5)	10 (21,7)	0,286	0,534
II триместр	12 (50,0)	19 (47,5)	16 (66,6)	0,846	0,306
III триместр	4 (16,7)	7 (17,5)	7 (29,2)	0,932	0,461
ИЦН	2 (8,3)	7 (17,5)	8 (33,3)	0,307	0,083

Особенности течения периода гестации при различном уровне 17-ОНП

Осложнение течения периода гестации	17-ОНП до 5,9 нг/мл (n = 65)	17-ОНП более 5,91 нг/мл (n = 50)	p
Угроза невынашивания:			
I триместр	16 (24,6)	25 (50,0)	0,005*
II триместр	27 (41,5)	33 (66,0)	0,009*
III триместр	13 (20,0)	16 (32,0)	0,142
ИЦН	3 (4,6)	9 (18,0)	0,019*
ХМПП в II—III триместрах	61 (93,8)	48 (96,0)	0,607

Примечание. * — $p < 0,05$.

старше 31 года уровень ДГЭА-С более 2,5 мкг/мл лишь незначительно повышает шансы развития ИЦН ($\chi^2 = 5,71$; $p = 0,017$; ОШ = 3,94).

Снижая границу РИ уровня 17-ОНП для I триместра беременности, мы прогнозировали увеличение частоты осложнений у женщин с уровнем андигена в диапазоне 5,91—12 нг/мл. Действительно, повышение уровня 17-ОНП в I триместре до 5,91 нг/мл и более сопровождается достоверным увеличением частоты ИЦН и угрозы невынашивания в I и II триместрах беременности (табл. 4). Метод логистического анализа было показано, чем выше уровень 17-ОНП, тем выше шанс возникновения осложнений течения беременности ($n = 115$; $R = 0,243$, $p = 0,009$).

Высокий уровень маркеров адреналовой гиперандрогении с учетом разработанных РИ определен у 5,5% беременных.

По нашему мнению, изменение концентрации адреналовых андрогенов в течение гестации следует рассматривать не как подтверждение врожденной ферментопатии, а как отражение особенностей стероидогенеза в этот период.

Выводы

1. Особенности секреции кортикостероидов в период гестации требуют дальнейшего изучения.

2. Разработанные РИ 17-ОНП (1,2—5,9 нг/мл) и ДГЭА-С (до 30 лет — 0,4—3,2 мкг/мл, старше 31 года — 0,3—2,5 мкг/мл) могут использоваться в качестве лабораторной нормы гормонов для I триместра беременности.

3. Уровень 17-ОНП более 5,9 нг/мл в I триместре является предиктором андрогензависимых осложнений течения беременности ($p < 0,05$).

4. Изолированное повышение ДГЭА-С не сопровождается увеличением частоты андрогензависимых осложнений гестации — угрозы прерывания беременности, ИЦН ($p > 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманова Р. А., Омаров С.-М. А. // Материалы II Российского форума "Мать и дитя". — М., 2000. — С. 6.
2. Боткина Т. В. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2001.
3. Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Нижник А. Н. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. 2004.
4. Ляшко Е. С. и др. // Мед. помощь. — 2000. — № 4. — С. 22—25.
5. Bonsel J. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 167, N 3. — P. 465—471.
6. Leary P. O. et al. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37. — P. 667—672.

Поступила 16.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.1-02:616.441-008.611-07

В. Ю. Шульгина¹, В. В. Фадеев², Г. А. Мельниченко^{1,2}

ФАКТОРЫ РИСКА ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва, ²ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

В ретроспективное исследование были включены 272 пациента (средний возраст 54 года), госпитализированные с различными формами токсического зоба в сочетании с нарушениями ритма сердца и/или признаками сердечной недостаточности (СН) с целью изучения факторов риска тиреотоксической кардиомиопатии. Нарушения ритма по типу синусовой тахикардии и/или суправентрикулярной экстрасистолии без явлений СН наблюдались у 53 из 272 (19,5%) пациентов (группа легкого течения ТКМП—ТКМП 1), тогда как нарушения ритма по типу фибрилляции, и/или трепетания предсердий, и/или развитие СН на фоне ТТ обнаружены у 219 из 272 (80,5%) больных (группа тяжелого течения ТКМП—ТКМП 2). При регрессионном анализе, в котором в качестве неблагоприятного исхода рассматривалось тяжелое течение ТКМП, анализировались такие показатели, как возраст на момент госпитализации, период от выявления тиреотоксикоза (ТТ) до начала лечения, наличие ЭОП и сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. При сравнении групп статистически значимыми были различия по таким параметрам, как период от выявления ТТ до применения терапии (ОШ = 1,8, ДИ 95% 1,06—3,13; $p = 0,02$) и возраст пациентов на момент госпитализации (ОШ = 1,1, ДИ 95% 1,02—1,15; $p = 0,01$).

Ключевые слова: тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, факторы риска.

A retrospective study covered 272 patients (mean age 54 years) admitted for different forms of toxic goiter concurrent with cardiac arrhythmias and/or signs with heart failure (HF), which was undertaken to explore risk factors of thyrotoxic cardiomyopathy (TTCM). Cardiac arrhythmias following the pattern of sinus tachycardia and/or supraventricular extrasystole without signs of HF were observed

in 53 (19.5%) out of the 272 patients (a mild TTCM group - TTCM-1) whereas cardiac arrhythmias as atrial fibrillations and/or flutters and/or the development of HF in the presence of thyrotoxicosis (TT) were detected in 219 (80.5%) of the 272 patients (a severe TTCM group - TTCM-2).

Indices, such as admission age, an interval between TT detection and the initiation of treatment, a history of endocrine ophthalmopathy and cardiovascular pathology, were examined in the regression analysis considering the severe course of TTCM as a poor predictor. Comparison of the groups revealed statistically significant differences in such indices, as the interval between TT identification to therapy (OR = 1.8; 95% CI = 1.06-3.13; $p = 0.02$) and the patients' age at the moment of admission (OR = 1.1, 95% CI = 1.02-1.15; $p = 0.01$).

Key words: thyrotoxicosis, atrial fibrillation, heart failure, risk factors.

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС), как правило, является ведущим в клинической картине тиреотоксикоза (ТТ) [1, 10]. ССС — одна из главных мишеней, которая подвержена воздействию избытка тиреоидных гормонов, что приводит к непосредственным (ближайшим) и отдаленным осложнениям ТТ [3, 8].

Несмотря на то что о влиянии токсического зоба на работу сердца известно на протяжении нескольких столетий [6], отдельные аспекты этого вопроса актуальны и сегодня. Разрозненные статистические данные, имеющиеся в России и за рубежом [1, 7], не позволяют составить точное представление об эпидемиологической ситуации в отношении тиреотоксической кардиомиопатии (ТКМП), объективно оценить закономерности ее течения, поскольку пациенты, участвовавшие в ранее проведенных исследованиях, различались по возрасту и проживали в регионах, различающихся по уровню обеспеченности йодом.

Развитие у пациентов с ТТ фибрилляции предсердий (ФП) и выраженных проявлений сердечной недостаточности (СН) осложняет течение и исход заболевания, делает неблагоприятным прогноз в отношении здоровья и трудоспособности [5, 11]. Так, было показано, что развитие ФП на фоне ТТ без иных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает риск смерти в 2 раза, являясь причиной кардиоэмболических инсультов и прогрессирования СН [2]. Принимая во внимание высокий процент инвалидизации и смертности, вызванный хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [9], необходимо оценить независимое влияние ТКМП на формирование и прогрессирование ХСН, в том числе у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. До настоящего времени изучалось количественное влияние прогностических факторов на варианты течения ТКМП. Цель представленной работы — изучение факторов, влияющих на развитие декомпенсации сердечной деятельности на фоне ТТ и определяющих течение ТКМП.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 272 пациента в возрасте 54 лет [43; 62], госпитализированные с 1975 по 2003 г. с различными формами токсического зоба в сочетании с нарушениями ритма сердца и/или признаками СН. Нарушения ритма по типу синусовой тахикардии и/или суправентрикулярной экстрасистолии без явлений СН наблюдались у 53 из 272 (19,5%) пациентов (группа легкого течения ТКМП — ТКМП 1), тогда

как нарушения ритма по типу фибрилляции, и/или трепетания предсердий, и/или развитие СН на фоне ТТ выявлялись у 219 из 272 (80,5%) больных (группа тяжелого течения ТКМП — ТКМП 2).

В ходе исследования оценивали биоэлектрическую активность и ритмическую деятельность сердца (ЭКГ); определяли морфофункциональные показатели сердца и ЩЖ (ЭхоКГ и УЗИ ЩЖ); проводили анализ гормонов ЩЖ.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Использовали критерии χ^2 и Манна—Уитни (U). Для выявления прогностических факторов (предикторов) развития различных феноменов использовали логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, отношения шансов (ОШ) с оценкой 95% доверительного интервала (ДИ 95%). Данные в тексте и в таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (Ме — медиана; 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критическое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принималось равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Для выявления факторов риска развития тяжелого течения ТКМП сравнили группы пациентов с различными вариантами течения ТКМП (табл. 1). На момент манифестации ТТ и госпитализации больные с тяжелым течением ТКМП были старше пациентов с легкой дисфункцией миокарда на фоне ТТ — 50 [41; 59] против 37 [32; 48] и 55 [47; 63] против 42 [35; 53] ($U = 3237,0$; $p < 0,001$ и $U = 2824,5$; $p < 0,001$ соответственно). Группы не различались по такому показателю, как курение.

В обеих группах преобладал иммуногенный ТТ (болезнь Грейвса — БГ) — 88,7 и 78,9% соответственно, поэтому морфологические изменения ЩЖ по типу диффузного зоба (ДЗ) встречались чаще. Таким образом, уже на первоначальном этапе сравнения групп этиология ТТ и морфологические изменения ЩЖ не были статистически значимыми факторами, определяющими тяжесть ТКМП. Группы отличались по наличию ЭОП: у пациентов с легким течением ТКМП ЭОП встречалась значительно чаще — 76,6% против 55,5% ($\chi^2 = 6,86$; $p = 0,009$).

В структуре ТКМП по мере увеличения длительности периода от манифестации ТТ до начала лечения преобладало тяжелое течение заболевания ($\chi^2 = 11,59$; $p = 0,009$). Рецидивы ТТ в группе ТКМП 2 встречались в 2 раза чаще, тем не менее данные не получили статистической значимости.

Таблица 1

Клинические характеристики ТТ и сопутствующая сердечно-сосудистая симптоматика до госпитализации у пациентов с ТКМП

Показатель	ТКМП 1 (n = 53)	ТКМП 2 (n = 219)	Значение критерия*	p
Женский пол: n, %	39; 73,6%	163; 74,8%	0,04	p = 0,845
Возраст при манифестации ТТ, Ме [25; 75]	37 [32; 48]	50 [41; 59]	3237,0	p < 0,001
Возраст при госпитализации, Ме [25; 75]	42 [35; 53]	55 [47; 63]	2824,5	p < 0,001
БГ: n, %	47; 88,7%	172; 78,9%	2,59	p = 0,108
ЭОП: n, %	36; 76,6%	96; 55,5%	6,86	p = 0,009
ДЗ: n, %	41; 77,4%	152; 69,7%	1,17	p = 0,279
Узловой зоб: n, %	6; 11,3%	34; 15,6%	0,60	p = 0,438
Многоузловой зоб: n, %	6; 11,3%	31; 14,2%	0,29	p = 0,589
Период от манифестации ТТ до впервые назначенного лечения: n, %:				
0—3 мес.	12; 22,6%	24; 11,4%		
4 мес—1 год	26; 48,8%	80; 36,5%	11,59	p = 0,009
более 1 года	15; 28,3%	114; 52,1%		
Рецидивы ТТ: n, %	6; 12,8%	41; 23,7%	2,63	p = 0,104
Курение: n, %	17; 32,1%	68; 31,1%	0,02	p = 0,885
Стенокардия напряжения в анамнезе: n, %	4; 7,6%	56; 25,6%	8,06	p = 0,005
Нарушения ритма в анамнезе: n, %	2; 3,8%	29; 13,3%	3,79	p = 0,050
ХСН в анамнезе (классификация Стражеско—Василенко): n, %:				
отсутствуют	50; 94,3%	194; 89,0%		
1-я стадия	3; 5,7%	17; 7,8%	2,08	p = 0,353
2А стадия	0	7; 3,2%		
АГ в анамнезе: n, %	6; 11,3%	80; 36,5%	12,54	p < 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2 для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 , количественных признаков — критерий Манна—Уитни (U).

В анамнезе у пациентов с ТКМП 2 чаще встречались стенокардия напряжения и нарушения ритма сердца (25,6% против 7,6%; $\chi^2 = 8,1$; $p = 0,005$), артериальная гипертензия (АГ) (36,5% против 11,3%, $\chi^2 = 3,79$; $p < 0,001$), ХСН: 1-я стадия ХСН (классификация Стражеско—Василенко) — 7,8% против 5,7%; при этом стадия 2А ХСН наблюдалась только в этой группе больных — 3,2%, однако данные статистической значимости не достигли.

Таким образом, наличие в анамнезе стенокардии, нарушений ритма сердца и АГ могло указывать как на предшествующую ТТ сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, ухудшающую прогноз заболевания, так и на длительный период декомпенсации ТТ.

Полученными статистически и клинически значимыми различиями в группах в соответствии с тяжестью дисфункции миокарда на фоне ТТ явились: возраст на момент манифестации ТТ, на момент

госпитализации; период от манифестации ТТ до впервые назначенного лечения, наличие эндокринной офтальмопатии (ЭОП), наличие в анамнезе стенокардии напряжения, нарушений ритма сердца и АГ.

Поскольку в группе пациентов с ТКМП 1 ЭОП встречалась чаще, сравнили пациентов с ЭОП и без таковой (табл. 2). Пациенты без ЭОП оказались старше: их средний возраст на момент манифестации БГ и при госпитализации составил 49,5 года [40; 58,5] против 44 лет [34; 52] и 54 года [46; 63] против 50 лет [39; 57] ($U = 4361,0$; $p = 0,002$ и $U = 4475,0$; $p = 0,004$ соответственно). Женщины страдали ЭОП не чаще мужчин.

Наше внимание привлек тот факт, что до госпитализации стенокардия напряжения, нарушения ритма и АГ у пациентов без ЭОП встречались значимо чаще. Пациенты с ЭОП были существенно моложе — средний возраст 44 [34; 52] года, с чем,

Таблица 2

Клинические характеристики ТТ и сопутствующая сердечно-сосудистая симптоматика до госпитализации в группах пациентов с ЭОП и дисфункцией миокарда

Показатель	Больные без ЭОП (n = 88)	Больные с ЭОП (n = 132)	Значение критерия	p
Женский пол: n, %	62; 70,5%	100; 75,8%	0,76	p = 0,382
Возраст на момент манифестации БГ, Ме [25; 75]	49,5 [40; 58,5]	44 [34; 52]	4361,0	p = 0,002
Возраст при госпитализации, Ме [25; 75]	54 [46; 63]	50 [39; 57]	4475,0	p = 0,004
Стенокардия напряжения в анамнезе: n, %	23; 26,1%	18; 13,6%	5,4	p = 0,019
Нарушения ритма в анамнезе: n, %	13; 14,7%	7; 5,3%	5,8	p = 0,016
ХСН в анамнезе (классификация Стражеско—Василенко): n, %:				
отсутствует	80; 90,9%	127; 96,2%		
1-я стадия	5; 5,7%	3; 3,8%	5,07	p = 0,079
2А стадия	3; 3,4%	0		
АГ в анамнезе: n, %	33; 37,5%	23; 17,4%	11,21	p < 0,001

Таблица 3

Клиническая характеристика ТТ и сопутствующая сердечно-сосудистая симптоматика до госпитализации у пациентов с дисфункцией миокарда с учетом возраста

Показатель	< 45 лет (n = 109)	≥ 45 лет (n = 163)	Критерий χ^2	p
Женский пол: n, %	82; 75,2%	121; 74,2%	0,034	p = 0,853
БГ: n, %	101; 92,7%	119; 73,0%	16,32	p < 0,001
ЭОП: n, %	69; 63,3%	64; 39,3%	15,11	p < 0,001
Период от манифестации ТТ до впервые назначенного лечения: n, %:				
0—3 мес	20; 18,4%	17; 10,4%		
4 мес—1 год	39; 35,8%	67; 41,1%	6,65	p = 0,084
более 1 года	50; 45,9%	79; 48,5%		
Рецидивы ТТ при БГ: n, %	32; 29,4%	23; 14,1%	11,0	p = 0,012
Тяжелое течение ТКМП: n, %	74; 67,9%	145; 89,0%	18,48	p < 0,001
Стенокардия в анамнезе: n, %	2; 1,8%	58; 35,6%	43,27	p < 0,001
Нарушения ритма в анамнезе: n, %	3; 2,8%	28; 17,2%	13,46	p < 0,001
ХСН в анамнезе (классификация Стражеско—Василенко): n, %:				
отсутствует	108; 99,1%	137; 84,1%		
1-я стадия	1; 0,9%	19; 11,7%	16,56	p < 0,001
2А стадия	0	7; 4,3%		
АГ в анамнезе: n, %	16; 14,7%	70; 42,9%	24,14	p < 0,001

по-видимому, и связаны более легкое течение ТКМП и низкая распространенность сердечно-сосудистой патологии в данной группе. У пациентов без ЭОП сопутствующая сердечно-сосудистая симптоматика в анамнезе наблюдалась так же часто, как и у лиц старшего возраста в группе ТКМП 2.

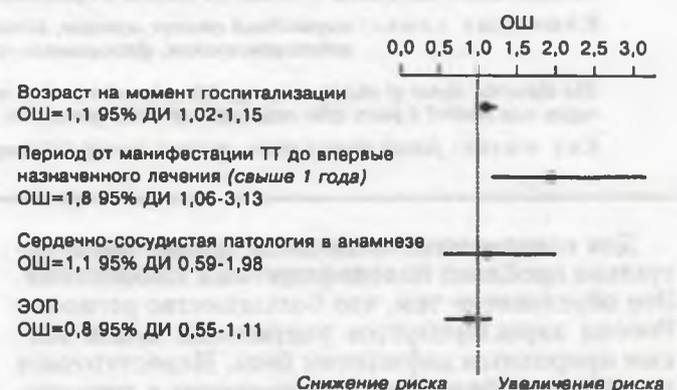
Таким образом, проведенные межгрупповые сравнения наводят на мысль о том, что скорее всего основным фактором, влияющим на тяжесть ТКМП и наличие ЭОП, явился возраст. В связи с этим представилось возможным сравнить пациентов с ТКМП в соответствии с возрастом на момент манифестации ТТ (табл. 3). Ориентиром для распределения пациентов по возрастным группам послужила медиана возраста на момент манифестации БГ у пациентов с ЭОП (44 года; см. табл. 2). Кроме того, возрастная граница " < 45 " и " ≥ 45 " лет позволила дифференцировать сердечно-сосудистую симптоматику, вызванную ТТ, и возможные проявления ишемической болезни сердца (ИБС), усугубляющие течение ТТ.

У пациентов младше 45 лет чаще диагностировалась БГ — 92,7% против 73,0% ($\chi^2 = 16,32$; $p < 0,001$). Соответственно, доля рецидивов ТТ в этой группе оказалась значимо выше — 25,7% против 12,3% ($\chi^2 = 11,00$; $p = 0,012$). В группе пациентов младшего возраста чаще встречалась ЭОП — 63,3% против 39,3% ($\chi^2 = 15,11$; $p < 0,001$), что также определялось преобладанием БГ.

У пациентов старшей возрастной группы чаще наблюдалось более тяжелое течение ТКМП ($\chi^2 = 18,48$; $p < 0,001$), преимущественно за счет наличия в анамнезе стенокардии напряжения ($\chi^2 = 43,33$; $p < 0,001$) и нарушений ритма сердца ($\chi^2 = 13,46$; $p < 0,001$). Кроме того, группы статистически значимо различались по наличию АГ ($\chi^2 = 25,34$; $p < 0,001$) и ХСН ($\chi^2 = 16,56$; $p < 0,001$) в анамнезе, что в свою очередь может свидетельствовать о длительно недиагностируемом ТТ у пациентов старшей возрастной группы.

Для определения факторов риска развития тяжелого течения ТКМП и анализа предикторов в отдельности, исключая их взаимное влияние, было проведено математическое моделирование с построением регрессионной модели. В качестве исхода принималось наличие тяжелой дисфункции миокарда при ТТ — группа ТКМП 2. С учетом полученных различий на предыдущих этапах исследования в качестве независимых переменных в модель логистической регрессии были включены клинически и статистически значимые ($p < 0,05$) факторы риска (см. табл. 1—3). Анализ модели дал следующие статистически значимые ОШ и границы 95% ДИ, значения которых представлены на рисунке.

При сравнении групп статистически значимыми факторами явились возраст пациентов на момент госпитализации и период от манифестации ТТ до впервые назначенного лечения (свыше 1 года). Полученные результаты говорят о том, что у пациентов с ТТ, находящихся длительное время без лечения, вероятность развития более тяжелого течения ТКМП увеличивается практически вдвое (ОШ = 1,8; 95% ДИ 1,06—3,13). С другой стороны, у пациентов с ТТ вероятность развития тяжелого течения ТКМП ежегодно увеличивается в 1,1 раза (ОШ = 1,1; 95% ДИ 1,02—1,15).



Факторы риска тяжелого течения ТКМП.

Заключение

Независимая оценка факторов позволила сделать вывод о том, что самостоятельного значения такие предикторы, как сердечно-сосудистая патология в анамнезе (ОШ = 1,1, 95% ДИ 0,59–1,98; $p = 0,82$) и ЭОП (ОШ = 0,8, 95% ДИ 0,55–1,11; $p = 0,17$), не имеют, а разница на предыдущих этапах исследования была обусловлена влиянием "вмешивающегося" фактора — возраста на момент госпитализации, что определено в ходе регрессионного анализа.

Возраст на момент госпитализации — немодифицируемый (непредотвратимый) предиктор развития тяжелой дисфункции миокарда при ТТ. L. Frost и соавт. [4], проводившие анализ предикторов ФП на фоне ТТ, также выявили независимое влияние возраста на развитие сердечно-сосудистой симптоматики на фоне ТТ. ФП у пациентов с ТТ развивалась в 1,7 раза чаще в течение каждого последующего 10-летия. Среди факторов, оказывающих влияние на развитие ФП на фоне ТТ, были обнаружены: ИБС (ОШ = 1,8, 95% ДИ 1,6–2,0), ХСН (ОШ = 3,9, 95% ДИ 3,5–4,4) и клапанные пороки сердца (ОШ-2,6, 95% ДИ 1,9–3,4).

Другой статистически значимый предиктор — длительный период от манифестации ТТ до первые назначенного лечения (более 1 года) — является модифицируемым (предотвратимым). Очевидно, что данный фактор определяет развитие тяжелого течения ТКМП. Поздняя диагностика ТТ, вероятнее всего, была связана с тем, что основной причиной при первичном обращении пациентов с

ТТ стали нарушения ритма сердца и эпизоды стенокардии, обусловленные токсическим воздействием избытка тиреоидных гормонов на миокард, а не ИБС. При этом именно последний диагноз принимался во внимание и в соответствии с ним назначалось диагностическое обследование и лечение. Кроме того, на момент госпитализации отсутствовали адекватные ресурсы для диагностики ТТ: качество тест-систем и чувствительность методов для определения ТТГ были весьма низкими, что также определило длительный период до начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левина Л. Н. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
2. Benjamin E. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B. et al. // Circulation. — 1988. — Vol. 98. — P. 946–952.
3. Franklyn J., Maisonneuve P., Sheppard M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 712–718.
4. Frost L., Vestergaard P., Mosekilde L. // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164. — P. 1675–1678.
5. Gilligan D. M., Ellenbogen K. A., Epstein A. E. // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 101. — P. 413–421.
6. Graves R. A., London Med. A. Surg. J. (Renshaw's). — 1835. — Vol. 7. — P. 516–522.
7. Hrnčiar J. // Vnitřní Lek. — 2002. — Vol. 48, N 1. — P. 38–43.
8. Kahaly G., Mohr-Kahaly S., Hellermann J. // Heart. And Thyroid. — Wien, 1994. — P. 67–71.
9. Osman F., Daykin J., Sheppard M. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 164. — P. 321–326.
10. Pilikar R., Burger A. G., Scherrer U. et al. // Circulation. — 1993. — Vol. 87. — P. 1435–1441.
11. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6. — P. 155–160.

Поступила 01.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 612.018.2:577.175.44].064:613.1-055.2].08

Л. Н. Самсонова¹, Д. Ю. Чубарова¹, И. М. Пыков¹, Г. В. Ибрагимова¹, Т. С. Боженко²,
Н. И. Бебишева³, Л. А. Емец³, Н. И. Цветкова³, Э. П. Касаткина¹

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ УМЕРЕННОГО ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА

¹ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Росздзрва, Москва,

²Городская специализированная поликлиника № 156, ³Центральная поликлиника ОАО "РЖД", Москва

Через 6 лет после возобновления йодной профилактики изучен тиреоидный статус женщин фертильного возраста, не имеющих явной патологии щитовидной железы и проживающих в регионе умеренного йодного дефицита.

Ключевые слова: тиреоидный статус женщин, минимальная тиреоидная недостаточность, тиреоидные гормоны, гипотироксинемия, функциональное состояние щитовидной железы.

The thyroidal status of childbearing-aged females who had no manifest thyroid pathology and lived in a moderate iodine-deficient region was studied 6 years after resumption of iodine prevention.

Key words: female thyroid status, minimal thyroid deficiency, thyroid hormones, hypothyroxinemia, thyroid functional status.

Для современной медицины чрезвычайно актуальна проблема йододефицитных заболеваний. Это обусловлено тем, что большинство регионов России характеризуется умеренным и/или легким природным дефицитом йода. Недостаточное потребление йода зачастую приводит к хронической гипотироксинемии, которая в свою очередь

отрицательно влияет на состояние здоровья населения. Спектр патологических состояний, обусловленных хронической гипотироксинемией, весьма широк и не ограничивается только зобом. Наиболее значимые в медико-социальном плане последствия связаны с нарушением репродуктивной функции женщины (невынашивание бе-

ременности, бесплодие) и ухудшением ментального статуса детей. Так, на сегодняшний день хорошо известно, что именно материнские тиреоидные гормоны на ранних этапах эмбриогенеза участвуют в формировании и созревании всех органов и систем и в первую очередь центральной нервной системы будущего ребенка. Таким образом, гестационная гипотироксинемия на ранних этапах беременности сопряжена с необратимыми изменениями центральной нервной системы и является одним из факторов, приводящих к задержке умственного развития ребенка вплоть до кретинизма. В настоящее время не вызывает сомнения, что патологические состояния, ассоциированные с гипотироксинемией, затрагивают интересы общества в целом, поскольку ухудшают демографические показатели в стране, интеллектуальный потенциал нации и негативно влияют на экономический прогноз развития общества.

Цель нашего исследования — через 6 лет после возобновления йодной профилактики изучить тиреоидный статус женщин фертильного возраста, не имеющих явной патологии щитовидной железы и проживающих в условиях умеренного йодного дефицита.

Материалы и методы

В 2002—2003 гг. в Москве как регионе с умеренным йодным дефицитом (по ЭНЦ РАМН в 1994—1996 гг. медиана йодурии составляла 41—82 мкг/л), обследовано 62 женщины (средний возраст $28,5 \pm 6,75$ года) без явной патологии щитовидной железы. Все обследуемые имели нормальный (до 18 мл) объем щитовидной железы средней экзогенности, однородную по структуре тиреоидную ткань.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили на аппарате Acuson 128 X/P датчиком 7,5 МГц.

Тиреоидный объем (ТО) рассчитывали по формуле J. Gunn (1981):

$$ТО = [(длина \cdot ширина \cdot толщина) \text{ левой доли} + (длина \cdot ширина \cdot толщина) \text{ правой доли}] \cdot 0,479 \text{ (в мл или см}^3\text{)}.$$

Для оценки антитиреоидного аутоиммунитета определяли уровень циркулирующих в сыворотке крови аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТТПО), референтные значения 0—30 Ед/мл). Исследование проводили методом неконкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы "Иммунотех" (Россия) на микропланшетном фотометре Multiskan фирмы "LABSYSTEMS OY" (Финляндия).

Для оценки функционального состояния гипотирозарно-тиреоидной системы электрохемилюминесцентным методом на приборе Roche Elecsys 1010 определяли сывороточные уровни свободного тироксина (fT_4), референтные значения 12—22 пкмоль/л), и тиреотропного гормона (ТТГ), референтные значения 0,27—4,2 мЕд/л).

Следует заметить, что в современной тиреоидологии одним из дискуссионных является вопрос о

нормативах уровня ТТГ. Это вполне объяснимо, так как именно определение уровня ТТГ на сегодняшний день — опорный тест в лабораторной оценке функционального состояния щитовидной железы.

Последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США предлагают сузить диапазон нормы для уровня ТТГ до 0,4—2,5 мЕд/л [9]. Основанием для этого послужили результаты исследования NHANES-III, которые показали, что не более чем у 5% населения йодобеспеченного региона уровень ТТГ выше 2,5 мЕд/л [12].

Кроме того, приняты целевые значения ТТГ 0,5—2,0 мЕд/л, отражающие эутиреоидное состояние у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами левотироксина [1, 14].

Наконец, на сегодняшний день в зарубежной и отечественной литературе есть указание на то, что "нормально" высокий уровень ТТГ (2—4,2 мЕд/л) ассоциирован с гиперергической реакцией ТТГ на стимуляцию тиролиберина (ТРГ) [17], повышенным риском гиперхолестеринемии [8, 10, 15], эндотелиальной дисфункции [13], трансформации в манифестный гипотиреоз [18], невынашиванием беременности [16]. Таким образом, "нормально" высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю по срокам возникновения и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность "минимальную" тиреоидную недостаточность (МТН). На наш взгляд, это наиболее удачный термин, отражающий суть данного явления, которое нельзя еще классифицировать как патологию, а следует рассматривать как пограничное состояние, исходом которого в первую очередь будет включение компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание стойкого эутиреоза. Однако при отсутствии адекватной йодной профилактики в регионах даже с умеренным и/или легким природным дефицитом йода именно данная степень йодной недостаточности будет встречаться чаще, формируя медико-социально значимые йоддефицитные заболевания, в том числе и ментальные нарушения у потомства.

В связи с вышеизложенным за идеальное эутиреоидное состояние щитовидной железы принимали значения ТТГ 0,5—2 мЕд/л. За МТН — значения ТТГ в референтных пределах (2—4,2 мЕд/л).

Результаты представлены в виде средних значений, стандартного отклонения и медианы. Оценка значимости различий средних абсолютных величин для пар выполнена по критерию t Стьюдента, для рядов с неравным числом вариантов — по критерию Манна—Вилкоксона—Уитни; значимость различий относительных величин оценивали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера.

Результаты

Анализ функционального состояния гипотирозарно-тиреоидной системы и антитиреоидного аутоиммунитета у женщин репродуктивного возраста, не имеющих явной патологии щитовидной железы и проживающих в условиях умеренного йод-

ного дефицита, не выявил грубых нарушений. Так медиана тиреоидного объема составила 7,9 мл, медиана ТТГ — 1,58 мЕд/л, среднее значение fT_4 — $15,48 \pm 2,97$ пкмоль/л, медиана АТТПО — 5,5 МЕ/мл. Однако с учетом современных представлений о нормальном уровне ТТГ практически у каждой 4-й (27,4%) женщины имела место МТН (медиана ТТГ 2,8 мЕд/л, а у каждой 9-й (11,2%) выявлен повышенный уровень АТТПО (медиана 54,4 МЕ/мл). Такая частота МТН у женщин репродуктивного возраста, имеющих нормальный объем щитовидной железы и проживающих в условиях умеренного йодного дефицита, ожидаема и в первую очередь может быть связана с недостаточным охватом населения массовой йодной профилактикой, который по рекомендации ВОЗ должен составлять не менее 90%. В то же время через 6 лет после возобновления массовой йодной профилактики в Москве охвачено, согласно нашим данным, всего 37,8% населения [6], а наиболее уязвима его часть в плане формирования йододефицитных заболеваний — беременные проводят индивидуальную йодную профилактику лишь в 24–26% случаев [3, 5].

На сегодняшний день МТН можно отнести к факторам риска развития как зоба, так и гипотироксинемии во время беременности, когда потребность в гормонах щитовидной железы повышена (высокий уровень обменных процессов, участие тиреоидных гормонов женщины в процессах эмбриогенеза), а функциональные возможности железы снижены (за счет увеличивающегося потребления и повышенной почечной экскреции йода). Так, согласно нашим данным, гестационная гипотироксинемия встречается практически у каждой 2-й беременной с диффузным эндемическим зобом, имеющей в I триместре гестации уровень ТТГ > 2 мЕд/л; $p = 0,05$ [4]. Кроме того, данная степень тиреоидной недостаточности отрицательно влияет на репродуктивную функцию женщин. Так, олигоменорея встречается практически у каждой 2-й девушки-подростка $p = 0,032$ [2], а гипострогенемия — у каждой 8-й женщины репродуктивного возраста $p = 0,01$, имеющих уровень ТТГ > 2 мЕд/л [7].

Кроме того, дополнительным фактором риска развития тиреоидной недостаточности у женщин репродуктивного возраста является аутоиммунный тиреоидит, одним из маркеров которого может быть повышенный уровень АТТПО [11].

Это определило необходимость оценить тиреоидный статус женщин с повышенным титром АТТПО ($n = 7$, средний возраст $30,29 \pm 4,5$ года, медиана АТТПО 54,4 МЕ/мл) и женщин, имеющих нормальный уровень АТТПО ($n = 55$, средний возраст $28 \pm 5,8$ года; $p = 0,3$, медиана АТТПО 5,07 МЕ/мл; $p < 0,001$) и проживающих в районе умеренного йодного дефицита, в промышленном мегаполисе. Анализ тиреоидного статуса не выявил различий по медиане тиреоидного объема (в группе женщин с повышенным титром АТТПО 11,37 мл, в группе с нормальным уровнем АТТПО 9,37 мл; $p = 0,1$), по медиане уровня ТТГ (1,57 и 1,56 мЕд/л

соответственно; $p = 0,7$) и средним значениям fT_4 ($15,37 \pm 2,7$ и $15,5 \pm 2,9$ пмоль/л соответственно; $p = 0,9$).

Однако частота МТН в группе женщин, имеющих повышенный уровень АТТПО, составила 42,8%, что в 1,6 раза чаще, чем у женщин без АТТПО (25,4%; $p = 0,3$), и согласуется с данными известной нам литературы [16].

Итак, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что практически каждая 4-я женщина детородного возраста без явной тиреоидной патологии, проживающая в регионе умеренного йодного дефицита, в промышленном мегаполисе, имеет фактор риска развития гестационной гипотироксинемии, которая в свою очередь может приводить к ментальным нарушениям у детей. Согласно нашим данным, дети матерей с гестационной гипотироксинемией имеют средний коэффициент психического развития в возрасте 6–12 мес 85–92 балла, снижение показателя моторных и познавательных функций на 3–7 баллов и в 2 раза чаще страдают перинатальной энцефалопатией [4].

Таким образом, в регионе с умеренным природным дефицитом йода женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, следует считать группой особого риска по формированию йододефицитных заболеваний.

Все вышеизложенное определяет необходимость исследования функционального состояния щитовидной железы в этой группе населения. Необходимым условием для проведения скрининга асимптоматической гипотироксинемии в группах особого риска по формированию йододефицитных заболеваний, в том числе у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность и проживающих в условиях умеренного йодного дефицита, является сужение диапазона нормы для уровня ТТГ крови до 0,5–2 мЕд/л. Кроме того, необходимо проведение у таких женщин наряду с массовой и индивидуальной йодной профилактики дозированных препаратами йодида калия начиная с прегравидарного периода.

Выводы

1. В условиях умеренного йодного дефицита и промышленного мегаполиса 27% женщин детородного возраста без тиреоидной патологии имеют МТН, а 11% — повышенный уровень АТТПО.

2. Сужение диапазона нормы для уровня ТТГ крови до 0,5–2 мЕд/л является необходимым условием для проведения скрининга асимптоматической гипотироксинемии в группах особого риска по формированию йододефицитных заболеваний, в том числе у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность и проживающих в условиях умеренного йодного дефицита.

3. Женщины репродуктивного возраста, планирующие беременность и проживающие в условиях йодного дефицита, нуждаются, начиная с прегравидарного периода, в проведении наряду с массовой и индивидуальной йодной профилактики дозированными препаратами йодида калия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутоиммунный тиреодит у детей: клинические рекомендации по диагностике и лечению. / Петеркова В. А., Семичева Т. В., Касаткина Э. П. и др. — М., 2002.
2. Буканова С. В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в промышленном мегаполисе с умеренно-легким дефицитом йода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
3. Евдокимова Ю. А. Гестационная гипотироксинемия: исходы, профилактика, лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
4. Ивахненко В. Н. Тиреоидный, психоневрологический и соматический статус детей, рожденных от матерей с зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
5. Логачева Т. С. Возможности ультразвукового исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы у новорожденных и детей первого года жизни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
6. Окмирян Г. Ф. Ремониторинг зобной эндемии в Москве (на примере Юго-Западного административного округа): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
7. Чубарова Д. Ю. Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
8. Bakker S. J. L., Ter Matten J. C., Popp-Snijders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1206–1211.
9. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3–126.
10. Bindels A. J., Westendorp R. G., Frolich M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 217–220.
11. Bussen S., Stek T. // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10, N 11. — P. 2938–2940.
12. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489–499.
13. Lekakis J., Papamichael C., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 411–414.
14. McDermott M., Ridgway E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 585–590.
15. Michalopoulou G., Alevizaki M., Pipingos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 141–145.
16. Prummel Mark F., Wiersinga Wilmar M. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 751–755.
17. Staub J. J., Althaus B. U., Emgler H. et al. // A. J. Med. — 1993. — Vol. 92, N 6. — P. 631–642.
18. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55–68.

Поступила 02.02.07

© В. Ф. ГОРОБЕЦ, 2007

УДК 616.441-02:614.876]-053.2(470.318)

В. Ф. Горобец

ТИРЕОПАТИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ЮГО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ, ОБЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС ВНУТРИУТРОБНО И В ПЕРВЫЕ НЕДЕЛИ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Когортным методом изучена заболеваемость тиреопатиями в первые 11–12 лет жизни среди 560 детей, облученных внутриутробно и в первые 13 нед после рождения за счет инкорпорации техногенного йода-131, которые проживают в йоддефицитном юго-западном регионе Калужской области. Проведено сравнение заболеваемости среди облученных детей с заболеваемостью среди 199 необлученных того же возраста, проживающих в том же регионе. Показано, что заболеваемость тиреопатиями среди облученных детей в целом в 2,3 раза выше, чем среди необлученных. Еще более высока она (в 3,9 раза) среди 140 лиц, облучавшихся частично внутриутробно, а частично в первые недели жизни (до 13 нед). Установлено, что заболеваемость тиреопатиями выше среди девочек. Это различие было особенно выражено среди детей, облученных частично внутриутробно и частично в первые недели постнатальной жизни.

Ключевые слова: патология щитовидной железы, дети, радиоактивная загрязненность.

The cohort study examined the incidence of thyropathy within the first 11–12 years of life among 560 children irradiated in utero and within the first 13 birth weeks via incorporation of iodine-131, who lived in a south-western iodine-deficient area of the Kaluga Region. Incidence rates in the irradiated children were compared with those among 199 non-irradiated children of the same age, who lived in the same region. Among the irradiated children, the incidence of thyropathy was generally 2.3 times higher than that among the non-irradiated ones. It is much higher (by 3.9 times) among 140 children irradiated in utero and partially within the first weeks of life (up to week 13). Thyropathy morbidity was ascertained to be higher in the girls than in the boys. This difference was particularly great among the children irradiated in utero and partially within the first weeks of postnatal life.

Key words: thyropathy, children, radioactive pollution.

Из медицинских последствий Чернобыльской аварии наиболее значимыми стали изменения в состоянии щитовидной железы (ЩЖ), что обусловлено содержанием в радиоактивных выпадениях большого количества радионуклидов йода, избирательно накапливающихся в этом органе. Установлено, что заболеваемость раком ЩЖ повышена среди лиц из радиационно загрязненных областей, подвергшихся облучению радиоизотопами йода в детском и подростковом возрасте [8, 9].

Радиойодный период — время, когда ^{131}I из "чернобыльского следа" находился в окружающей среде и мог попасть в организм людей, — длился в на-

блюдаемом регионе Калужской области с 29 апреля до 28 июля 1986 г. — от первых радиоактивных выпадений до практически полного физического распада радиоактивного йода [7]. В этот период некоторые дети облучились внутриутробно, так как радиоактивный йод может попадать в организм плода через плаценту [6]. Кроме того, имеется популяция детей, облучившихся частично in utero и частично в неонатальном и раннем грудном возрасте. Изучение последствий такого облучения представляет существенный теоретический и практический интерес, поскольку на этих этапах развития в детском организме идет становление морфологии и функ-

ции органов и тканей, активно проходят процессы клеточного деления, а защитные системы еще полностью не сформированы, что усиливает опасность от воздействия ионизирующих излучений [10].

Цель настоящего исследования — изучить и сравнить частоту возникновения патологий ЩЖ в течение первых 11—12 лет жизни у детей из трех наиболее радиационно загрязненных юго-западных районов Калужской области — Жиздринского, Ульяновского и Хвастовичского, которые были облучены за счет инкорпорации техногенного ^{131}I или только внутриутробно, или частично *in utero* и частично в первые недели после рождения.

Проведенные в начале 1990-х годов исследования выявили в указанных районах умеренный йодный дефицит [5].

Материалы и методы

Исследование носило характер когортного [2]. Наблюдали 2 группы детей из трех указанных выше районов Калужской области в течение первых 11—12 лет жизни (т. е. в течение 12 лет после Чернобыльской аварии). В 1-ю группу (основную группу наблюдения) были включены 560 детей (300 мальчиков и 260 девочек) коренных жителей наблюдаемого региона, матери которых в течение всего срока беременности не покидали своих мест жительства. Исходя из длительности радиойодного периода и продолжительности беременности, было рассчитано, что подвергнуться облучению полностью или частично *in utero* и частично в первые недели после рождения (в течение всего радиойодного периода или его части) могли дети, родившиеся в период с 29 апреля 1986 г. по 3 мая 1987 г. включительно. Дети этой группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 вошли родившиеся с 29 апреля по 28 июля 1986 г. (т. е. в радиойодный период в зоне их проживания), они облучались частично внутриутробно и частично уже после рождения в неонатальном периоде и раннем возрасте во время грудного вскармливания (максимально до первых 13 нед постнатальной жизни). В подгруппу 2 были отнесены все остальные дети основной группы наблюдения, облученные за счет инкорпорации йода-131 только *in utero*.

Во 2-ю группу — группу сравнения (или контрольную) было включено 199 детей (93 мальчика и 106 девочек) из семей иммигрантов, родившихся вне наблюдаемого региона и приехавших в него не ранее августа 1986 г. (после распада техногенного ^{131}I). Эти дети не подвергались облучению за счет ^{131}I ни внутриутробно, ни в постнатальном периоде.

Все наблюдаемые дети (облученные и необлученные) ежегодно проходили детальное медицинское обследование, включавшее, помимо осмотра педиатра и эндокринолога, ультразвуковое исследование ЩЖ и регионарных лимфоузлов, аспирационную пункционную биопсию патологически измененной тиреоидной ткани (по показаниям), определение содержания в крови тиреотропина (ТТГ), тиреоидных гормонов, тиреоглобулина, антитиреоидных аутоантител.

В соответствии с принципами когортного исследования [1, 2] все дети в начале периода наблюдения не имели заболеваний ЩЖ и каких-либо изменений в гипофизарно-тиреоидной системе. Заболеваемость патологией ЩЖ в обеих группах оценивали с помощью "показателя частоты случаев" или "коэффициента заболеваемости" (КЗ), который представляет собой отношение числа заболевших за период наблюдения к суммарному времени, в течение которого каждое лицо из наблюдаемой группы подвергается риску заболеть [1, 2]. При этом числитель в указанном отношении строго отражает только новые случаи патологии ЩЖ. Для каждого обследуемого в данной группе риск заболевания является временем, в течение которого он принадлежит к исследуемой популяции и не имеет данного заболевания, а следовательно рискует им заболеть. Сумму длительностей риска в знаменателе указанного отношения измеряли в годах, поэтому она называется человеко-годы. В настоящем исследовании заболеваемость выражали в количестве случаев на 1000 человеко-лет риска, поэтому указанное выше отношение умножали на 1000. Отметим, что при использовании КЗ учитываются также данные лиц, которые присоединяются к исследуемой группе или покидают ее в период наблюдения по какой-либо причине. Это свойство КЗ делает его весьма ценным инструментом изучения заболеваемости в популяциях населения при длительных сроках наблюдения, когда практически невозможно предотвратить выход части исследуемых лиц из под наблюдения [1].

Вычисляли также относительный риск (ОР) тиреоидной патологии от облучения ЩЖ как отношение КЗ в группе облученных к КЗ в контрольной группе. Для КЗ рассчитывали стандартные отклонения и 95% доверительные интервалы (ДИ), а для показателей относительного риска — 95% доверительные границы (ДГ) по принятым в современной эпидемиологии стандартным алгоритмам, основывающимся на распределении Пуассона, аппроксимированного нормальным распределением [1].

Все указанные эпидемиологические показатели рассчитывали отдельно для мальчиков и девочек, а при оценке общей заболеваемости проводили стандартизацию этих показателей по полу, используя косвенный метод стандартизации [1] с принятием условия, что в каждой исследуемой группе число человеко-лет риска для мальчиков и девочек одинаково и составляет половину суммарного числа человеко-лет для всей группы.

Кроме вышеперечисленных показателей для облученных детей определяли также этиологическую (или атрибутивную) фракцию (ЭФ), которая показывает, какой процент случаев патологии ЩЖ был бы устранен при отсутствии облучения за счет инкорпорации йода-131. Этот показатель вычисляли по формуле [2]

$$\text{ЭФ} = [(K_{3o} - K_{3k}) / K_{3o}] \cdot 100\%,$$

где K_{3o} — коэффициент заболеваемости среди облученных, а K_{3k} — среди необлученных.

Для оценки различия средних величин исследуемых показателей тиреоидного статуса (концен-

траций гормонов гипофизарно-тиреоидной оси) применяли *t*-критерий Стьюдента, при этом учитывали равенство или неравенство стандартных отклонений, определяемое с помощью *F*-критерия Фишера [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Всего за время наблюдения среди детей, облученных только внутриутробно, заболевания ЩЖ развились у 55 (25 мальчиков и 30 девочек), среди облученных частично *in utero* и частично в первые недели после рождения — у 36 (12 мальчиков и 24 девочек), среди лиц контрольной группы — у 15 человек (5 мальчиков и 10 девочек). У 78 (85,7%) из облученных детей, заболевших тиреопатиями (91), первично диагностирован диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) I ст., у 7 (7,7%) — ДНЗ II ст., у 1 (1,1%) ребенка — диффузно-узловой нетоксический зоб, у 1 (1,1%) — киста ЩЖ, у 3 (3,3%) детей — гипоплазия ЩЖ и у 1 (1,1%) ребенка — аутоиммунный тиреоидит. В контрольной группе у всех 15 заболевших первично диагностирован ДНЗ I ст.. При диагностике использовали упрощенную классификацию зоба, рекомендованную ВОЗ [11].

Тиреоидный статус наблюдаемых детей оценивали по данным радиоиммунного анализа концентрации в сыворотке крови ТТГ, общего тироксина (T_4) и общего трийодтиронина (T_3). При анализе результатов гормональных исследований не выявлено существенных половых различий в усредненных концентрациях указанных гормонов, а также в усредненных их уровнях у облученных детей из обеих подгрупп.

Для иллюстрации тиреоидного статуса детей из контрольной группы и облученных детей, заболевших и не заболевших тиреопатиями, приводятся

данные гормональных исследований, проведенных через 8 лет после Чернобыльской аварии. В то время усредненные групповые величины ($M \pm m$) концентраций ТТГ составили у 67 обследованных здоровых лиц из контрольной группы — $1,97 \pm 0,12$ мМЕ/л; у 252 облученных, но не заболевших тиреопатиями детей — $2,03 \pm 0,06$ мМЕ/л и у 39 облученных лиц с тиреопатиями — $2,17 \pm 0,19$ мМЕ/л. Как видно, имеет место тенденция к повышению среднего уровня ТТГ у заболевших облученных детей, хотя различие величин статистически не значимо ($p > 0,1$). Не отмечено значимых различий и в усредненных уровнях T_3 : $2,04 \pm 0,08$ нмоль/л у 62 здоровых лиц контрольной группы, $2,12 \pm 0,03$ нмоль/л у 261 не заболевших облученных и $2,07 \pm 0,06$ нмоль/л у 39 облученных с тиреопатиями. В то же время наблюдалось статистически значимое снижение среднего уровня T_4 ($p < 0,05$) у 37 обследованных облученных с тиреопатиями ($124,05 \pm 4,05$ нмоль/л) по сравнению с таковым у 64 обследованных здоровых детей из контрольной группы ($138,61 \pm 4,24$ нмоль/л). У 260 облученных детей без тиреоидной патологии средний уровень T_4 ($133,11 \pm 1,88$ нмоль/л) не отличался от такового у лиц из контрольной группы.

Поскольку у всех наблюдаемых детей с патологией ЩЖ преобладали различные виды зобной болезни, в этиопатогенезе которых нельзя исключить влияние йодного дефицита и облучения ЩЖ, то при расчете эпидемиологических показателей оценивали заболеваемость всеми тиреопатиями в целом.

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в обобщенном виде представлены в таблице. Таким образом, заболеваемость тиреоидной патологией у детей с облученной ЩЖ существенно выше, чем у их сверстников из контрольной группы с необлученной ЩЖ (нижние 95% ДГ относительных рисков для всех облученных вместе и

Результаты эпидемиологического исследования заболеваемости тиреопатиями среди необлученных и облученных *in utero* и в первые недели после рождения детей из юго-западного региона Калужской области

Группа детей	Пол	Количество		Число человеко-лет под риском	Коэффициенты заболеваемости; $M \pm m$ (95% ДИ)	ОР (95% ДГ)	ЭФ, %
		n	A				
Подгруппа 1	М	75	12	650,35	$18,45 \pm 5,33$ (8,01—28,89)	3,41 (1,20; 9,67)	70,6
	Ж	65	24	604,08	$39,73 \pm 8,11$ (23,84—55,62)	4,21 (2,01; 8,80)	76,2
	М + Ж	140	36	1254,43	$29,09 \pm 4,82$ (19,65—38,53)	3,92 (2,14; 7,17)	74,5
Подгруппа 2	М	225	25	2235,67	$11,18 \pm 2,24$ (6,80—15,57)	2,06 (0,79; 5,39)	51,5
	Ж	195	30	1885,90	$15,91 \pm 2,90$ (10,22—21,60)	1,69 (0,82; 3,45)	40,7
	М + Ж	420	55	4121,57	$13,55 \pm 1,81$ (9,99—17,10)	1,82 (1,03; 3,24)	45,2
Все облученные дети	М	300	37	2886,02	$12,82 \pm 2,11$ (8,69—16,95)	2,37 (0,93; 6,02)	57,7
	Ж	260	54	2489,98	$21,69 \pm 2,95$ (15,90—27,47)	2,30 (1,17; 4,51)	56,5
	М + Ж	560	91	5376,00	$17,26 \pm 1,79$ (13,74—20,77)	2,32 (1,34; 4,03)	57,0
Контрольная группа	М	93	5	923,12	$5,42 \pm 2,42$ (0,67—10,16)	-	-
	Ж	106	10	1059,56	$9,44 \pm 2,98$ (3,59—15,29)	-	-
	М + Ж	199	15	1982,68	$7,43 \pm 1,94$ (3,64—11,22)	-	-

Примечание. n — общее количество лиц в соответствующей группе, включенных в когортное исследование; A — число детей, заболевших тиреопатией за период наблюдения; для М + Ж приведены стандартизованные по полу показатели. Прочерк означает отсутствие данных.

для представителей обеих подгрупп превышают значение, равное 1). Особенно высоки значения КЗ в подгруппе детей, облученных частично внутриутробно и частично в первые недели после рождения, причем среди них заболеваемость значимо выше, чем в контроле, как у мальчиков, так и у девочек. Заболеваемость среди облученных только *in utero* (подгруппа 2) не столь высока, и значимость ее отличия от данных контроля проявляется при объединении показателей мальчиков и девочек.

На наш взгляд, эти факты можно связать с тем обстоятельством, что у облученных детей из подгруппы 1 инкорпорация йода-131 после рождения происходит непосредственно при грудном вскармливании содержащим этот радионуклид материнским молоком, тогда как у детей из подгруппы 2 радиодод мог поступать в их организм из тела матери только через плаценту в значительно меньшем количестве. Таким образом, можно полагать, что у детей подгруппы 1 в ЩЖ попадало большее количество ¹³¹I, вызывая, соответственно, более существенные изменения в железе, что в дальнейшем и проявлялось более высокой заболеваемостью тиреопатиями. Это соображение подтверждается анализом этиологических фракций, который показывает, что при отсутствии облучения среди детей из подгруппы 1 патология ЩЖ не развилась бы в 74,5% случаев, тогда как среди детей из подгруппы 2 — только в 45,2% случаев, т. е. для первых фактор облучения играет существенно более важную роль, чем для вторых.

Еще одной особенностью представленных данных является то, что заболеваемость среди девочек (как облученных, так и у контрольной группы) выше, чем среди мальчиков. По-видимому, это проявление общих гендерных закономерностей, поскольку известно, что женщины вообще страдают тиреоидной патологией чаще, чем мужчины [3], и, как видно, при воздействии неблагоприятных экологических факторов это проявляется уже с детских лет.

Выводы

1. По данным многолетнего когортного исследования, облучение ЩЖ за счет инкорпорации техногенного ¹³¹I на фоне умеренного йодного дефицита как внутриутробно, так и в первые недели после рождения (до 13 нед) способствует существенному росту заболеваемости тиреопатиями уже в первые 11–12 лет жизни облученных детей по сравнению с необлученными. При этом выше заболеваемость среди детей, облученных частично *in utero* и частично в неонатальном и раннем грудном периодах жизни во время вскармливания материнским молоком.

2. Патологии ЩЖ у девочек встречались чаще, чем у мальчиков, как облученных, так и необлученных, и это различие было более выражено среди детей, облученных частично *in utero* и частично в первые недели после рождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию: Пер. с англ. — Таллин, 1996.
2. Биглах Р., Бонита Р., Квельстрем Т. Основы эпидемиологии: Пер. с англ. — Женева, 1994.
3. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л. И. Бравермана: Пер. с англ. — М., 2000.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. — Изд. 4-е. — М., 1990.
5. Моршина Т. Н., Бобовникова Ц. И., Корпусова Ю. В. и др. // Гиг. и сан. — 1994. — № 3. — С. 45–47.
6. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. — М., 1991.
7. Орлов М. Ю., Сныков В. П., Хваленский Ю. А., Волокитин А. А. // Атомная энергия. — 1996. — Т. 80, вып. 6. — С. 466–471.
8. Париков Е. М., Шахтарин В. В., Цыб А. Ф., Степаненко В. Ф. // Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей, подростков и беременных: Сборник научных трудов. — Обнинск; М., 1994. — Вып. 2. — С. 201–207.
9. Цыб А. Ф. // Мед. радиол. — 1998. — Т. 43, № 1. — С. 18–23.
10. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. — М., 2004.
11. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization: The Document WHO/NUT/94.6. — Geneva, 1994.

Поступила 09.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.6-055.5/7-07-08

У. В. Румянцева¹, П. О. Румянцев¹, А. А. Ильин¹, Д. В. Залетаев², В. С. Медведев¹

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ СЕМЕЙНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск, ²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

С целью улучшить диагностику и лечение семейного рака щитовидной железы проведен сравнительный анализ 32 случаев наследственного медулярного рака щитовидной железы (НМРЩЖ) и 95 спорадических МРЩЖ (СпМРЩЖ), 44 семейных папиллярных РЩЖ (СПРЩЖ) и 172 спорадических. Изучен 101 образец ДНК больных МРЩЖ и их родственников. У 6 больных СПРЩЖ проведен поиск мутаций в генах BRAF и RET/PTC.

Частота семейного РЩЖ составила 6,6%, НМРЩЖ — 26,5%, СПРЩЖ — 4,3%. Средний возраст больных НМРЩЖ и СпМРЩЖ — $30,1 \pm 13,6$ и $46,3 \pm 13,1$ года ($p < 0,0001$), мультицентричность — 87,5 и 36,8% ($p < 0,0001$) и билатеральность — 87,5 и 0% ($p < 0,0001$) соответственно. Наследственные RET-мутации обнаружены в 16 семьях. Выявлено 8 бессимптомных носителей RET-мутации, у 3 из них выполнена превентивная тиреоидэктомия. Наиболее частая мутация — в 634-м кодоне (63,6% случаев), при которой выявлены наиболее ранняя манифестация и агрессивное течение заболевания. Скрининг синдрома МЭН 2 в 1,8 раза (с 31,2 до 51,2%) эффективнее. У матери и дочери с СПРЩЖ обнаружена "молчащая" мутация в 891-м кодоне 15-го экзона гена RET.

Генетическое обследование родственников больных НМРЩЖ позволило диагностировать заболевание на ранней стадии и провести превентивное хирургическое лечение. Агрессивность НМРЩЖ обуславливает необходимость выполнения тотальной тиреоидэктомии. Отсутствие различий в клиническом течении семейного и спорадического ПРЩЖ предопределяет единую лечебную тактику.

Ключевые слова: наследственный медуллярный рак щитовидной железы, синдром МЭН 2, RET-мутации, генетический скрининг, лечебная тактика, семейный папиллярный рак щитовидной железы.

Thirty-two cases of hereditary medullary thyroid carcinoma (HMTc) and 95 sporadic HMTc (SHMTc), 44 familial papillary TC (FPTC), and 172 sporadic cases were comparatively analyzed to improve the diagnosis and treatment of familial thyroid cancer. A hundred and one DNA samples from patients with MTC and their relatives were examined. BRAF and RET/PTC gene mutations were investigated in 6 patients with FPTC. The frequencies of familial TC, HNTC, and FPTC were 6.6, 26.5, and 4.3%, respectively. The mean age of patients with HMTc and SHMTc was 30.1 ± 13.6 and 46.3 ± 13.1 years, respectively ($p < 0.0001$); tumor multicentricity was 87.5 and 36.8% ($p < 0.0001$) and bilaterality was 87.5 and 0%, respectively ($p < 0.001$). Inheritable RET mutations were detected in 16 families. Eight asymptomatic carriers of RET mutations were revealed; 3 of them underwent preventive thyroidectomy. There was the commonest (63.6%) codon 634 mutation in which the earliest manifestation and aggressive course of the disease were observed. The efficiency of screening for type 2 multiple endocrine neoplasia syndrome increased by 1.8 times (from 31.2 to 51.2%). In the mother and daughter with FPTC, silent mutation was found in codon 891 of RET gene exon 15. Genetic examination of the relatives of patients with HMTc made it possible to diagnose the disease at its early stage and to perform preventive surgical treatment. The aggressiveness of HMTc makes it necessary to make total thyroidectomy. The absence of differences in the clinical course of familial and sporadic PTC predetermines uniform treatment policy.

Key words: hereditary medullary thyroid carcinoma, type 2 multiple endocrine neoplasia syndrome, RET mutations, genetic screening, treatment policy, familial papillary thyroid carcinoma.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — это злокачественная опухоль из С-клеток, которая в 25–30% случаев имеет наследственный характер [8]. За рубежом у больных наследственным МРЩЖ (НМРЩЖ) и их кровных родственников проводят генетический поиск герминальных мутаций RET-протоонкогена [12]. Их носителям рекомендуется превентивная тиреоидэктомия (ПТЭ) [7, 9, 10]. Данный генетический скрининг с целью ранней диагностики и лечения оправдан ввиду высокой клинической агрессивности заболевания [13]. В России он не входит в диагностический алгоритм МРЩЖ [1–6]. В зарубежной литературе имеются сообщения о случаях семейного дифференцированного РЩЖ (СДРЩЖ), который составляет 3–7% из всех случаев ДРЩЖ [14]. Генетических мутаций, приводящих к их развитию, до сих пор не обнаружено. Остаются неизученными особенности клинического течения СДРЩЖ, поэтому нет единой точки зрения в отношении лечебной тактики [11, 15, 16].

Материалы и методы

В 83 (6,6%) из 1254 случаев выявлен семейный РЩЖ. НМРЩЖ обнаружен у 35 (26,5%) из 132 больных. Из 16 семей с НМРЩЖ изолированный семейный МРЩЖ (СМРЩЖ) диагностирован в 6 (37,5%), синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2а типа — в 9 (56,2%) семьях, МЭН 2б — в 1 (6,3%) семье. Случаи СДРЩЖ составили 48 (4,3%) из 118 и были представлены папиллярным РЩЖ (ПРЩЖ). Для анализа заболевания НМРЩЖ и спорадическим МРЩЖ (СпМРЩЖ) сформированы 2 группы: 1-я — 32 случая НМРЩЖ, 2-я — 95 больных СпМРЩЖ. Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,5 и 1:1,6 соответственно. Возраст больных НМРЩЖ и

СпМРЩЖ варьировал от 7 до 66 лет (в среднем $30,1 \pm 13,6$ года) и от 11 до 79 лет (в среднем $46,3 \pm 13,1$ года) соответственно. Период наблюдения за пациентами с НМРЩЖ — от 1,5 года до 18 лет, в среднем $6,5 \pm 4,5$ года, за пациентами с СпМРЩЖ — от 1 года до 9 лет, в среднем $4,3 \pm 2,7$ года. Для сравнительного анализа больные ДРЩЖ были также распределены на 2 группы: 1-я группа — 44 пациента с семейным ПРЩЖ (СПРЩЖ), 2-я — 172 больных спорадическим ПРЩЖ (СпПРЩЖ). Соотношение мужчин и женщин с СПРЩЖ составило 1:7, с СпПРЩЖ — 1:4. Возраст

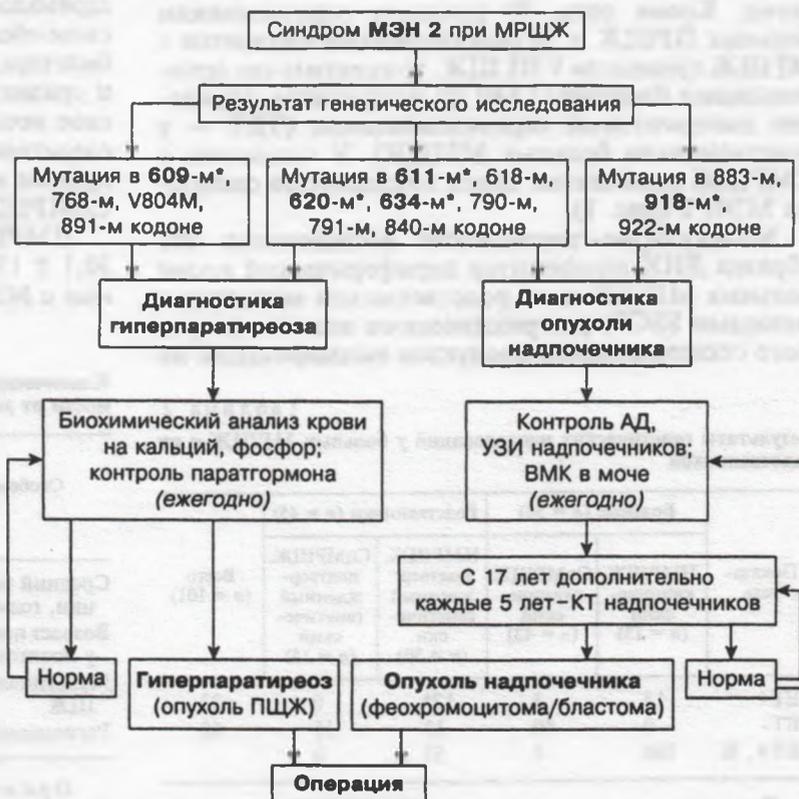


Рис. 1. Алгоритм клиничко-генетической диагностики синдрома МЭН 2.

Таблица 1
Сравнительная клиничко-морфологическая характеристика спорадического и наследственного МРЩЖ

Критерий	МРЩЖ (n = 95)	НМРЩЖ (n = 32)	Достоверность различий **
Соотношение по полу (м/ж)	1:1,6	1:2,5	p = 0,41
Средний возраст, годы	46,3	30,1	p < 0,0001
Мультицентричность опухоли в ЩЖ	35 (36,8)	28 (87,5)	p < 0,0001
Билатеральность (поражение обеих долей ЩЖ) опухоли	0 (0)	28 (87,5)	p < 0,0001
Собственная капсула опухоли	21 (22,1)	7 (23,1)	p = 1,0
Прорастание капсулы ЩЖ	29 (30,9)	1 (3,8)	p = 0,0041
Метастазы в регионарные лимфатические узлы	53 (55,8)	15 (46,9)	p = 0,42
Отдаленные метастазы	12 (12,6)	2 (6,3)	p = 0,52
Рецидивы (спустя 5 лет)	30 (32,0)	8 (25)	p = 0,66
Выживаемость (через 5 лет)	92 (97)	30 (94)	p = 0,61
Сопутствующий узловый зоб	7 (7,2)	0 (0)	p = 0,34
Сопутствующий ХАИТ	7 (7,2)	10 (30,8)	p = 0,0038
Сопутствующая ФА	6 (6,2)	0 (0)	p = 0,34
Сопутствующий РЩЖ*	2 (2,1)	2 (6,3)	p = 0,2

Примечание. Здесь и в табл. 4: ФА — функциональная автономия. * — другой гистологический тип; ** — тест Фишера. Здесь и в табл. 3—5 — в скобках процент.

больных спорадическим и семейным ПРЩЖ варьировал от 12 до 76 лет (в среднем $35,9 \pm 16,1$ года) и от 10 до 65 лет (в среднем $35,3 \pm 15,3$ года) соответственно. Период наблюдения за пациентами с СПРЩЖ — от 6 мес до 9 лет (в среднем $4,6 \pm 3,7$ года), за больными СпПРЩЖ — от 1 года до 9 лет (в среднем $5,1 \pm 3,9$ года).

Всех пациентов обследовали по стандартной схеме. Кроме того, 70 кровным родственникам больных ПРЩЖ и 74 родственникам пациентов с МРЩЖ проведено УЗИ ЩЖ, тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) по показаниям, определен сывороточный тиреокальцитонин (ТКТ — у родственников больных МРЩЖ). У пациентов с СМРЩЖ проводился поиск компонентов синдрома МЭН 2 (рис. 1).

Молекулярно-генетические исследования 101 образца ДНК лимфоцитов периферической крови больных МРЩЖ и их родственников выполнены методами SSCP, рестрикционного анализа и прямого секвенирования продуктов амплификации на

Таблица 2
Результаты генетических исследований у больных МРЩЖ и их родственников

Показатель	Больные (n = 56)		Родственники (n = 45)		Всего (n = 101)
	НМРЩЖ клинический (n = 13)	СпМРЩЖ клинический (n = 43)	НМРЩЖ подтвержденный генетически (n = 30)	СпМРЩЖ подтвержденный генетически (n = 15)	
RET+	13	3	17*	0	33
RET-	0	40	13	15	68
RET+, %	100	7	57	0	

Примечание. * — 9 больных и 8 носителей RET-мутации без клиничко-лабораторных проявлений заболевания.

предмет герминальных точковых мутаций в 10, 11, 13, 14, 15, 16-м экзонах гена RET центромерного участка 10-й хромосомы. У 6 пациентов СПРЩЖ проведен поиск герминальных нарушений в генах BRAF и RET/PTC.

Объем хирургического вмешательства известен у 33 из 35 больных НМРЩЖ (у 30 человек с НМРЩЖ и 3 носителей RET-мутации). Тотальная тиреоидэктомия (ТТЭ) выполнена у 28 (85%) пациентов, остальным проведены органосохраняющие операции. В 21 (64%) случае выполнена регионарная лимфодиссекция. У 57 (60%) из 95 больных СпМРЩЖ была проведена ТТЭ, у остальных — органосохраняющие операции. Вмешательство на лимфоколлекторе шеи выполнено у 57 (60%) пациентов.

При СПРЩЖ и СпПРЩЖ лечебная тактика была сопоставима. ТТЭ выполнена у 17 (38%) и 74 (43%) больных, гемитиреоидэктомия — у 18 (41%) и 80 (47%) соответственно, субтотальная тиреоидэктомия — в 6 (14%) и 18 (10%) случаях соответственно, резекция доли ЩЖ — у 3 (7%) больных СПРЩЖ. Лимфодиссекция проведена в 24 (55%) и 98 (57%) случаях соответственно.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью MS Excel 2000. Достоверность различий оценивали с использованием точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Наследственный медулярный рак щитовидной железы. В 13 семьях НМРЩЖ заподозрен при сборе семейного анамнеза (МРЩЖ и/или симпатoadреналовые кризы у родственников) и клиническом обследовании больных (мультицентричность, билатеральность очагов и их локализация в верхней и средней трети долей ЩЖ при УЗИ). Генетическое исследование позволило верифицировать наследственный характер заболевания в 16 семьях, причем в 3 из них ранее был установлен диагноз СпМРЩЖ.

НМРЩЖ клинически проявлялся в возрасте $30,1 \pm 13,6$ года. Наиболее молодыми были больные с МЭН 2а и МЭН 2б: $29,7 \pm 14,4$ года и 20 лет

Таблица 3
Клиническая характеристика наследственных случаев в зависимости от локализации мутаций

Особенность клинических проявлений	Кодон (n = 28***)		
	634-й (n = 18)	611-й, 620-й**, 791-й, 808-й (n = 9)	918-й (n = 1)
Средний возраст манифестации, годы	23,4	48,1	20
Возраст повышения уровня ТКТ у носителей мутации	8,8*	23**	-
Мультицентричность опухоли в ЩЖ	17 (94,4%)	6 (66,7%)	+
Регионарное метастазирование	8 (44,4%)	2 (22,2%)	+

Примечание. * — 4 случая; ** — 1 случай; *** — 5 носителей RET-мутации не оперированы. Здесь и в табл. 4, 5 про черк — отсутствие данных.

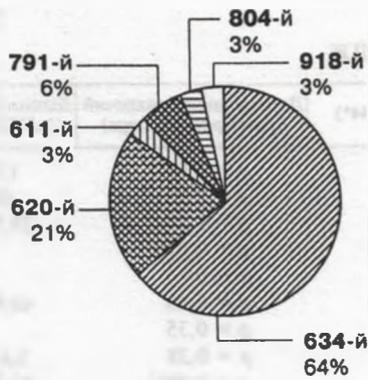


Рис. 2. Распределение мутаций гена RET при наследственных формах МРЩЖ.

(1 случай) соответственно. Средний возраст пациентов с СМРЩЖ — $31,7 \pm 12,9$ года. У 28 (87,5%) из 32 больных НМРЩЖ при гистологическом исследовании обнаружены мультицентричный и билатеральный характер роста опухоли. У 4 пациентов с одиночными фокусами МРЩЖ в противоположной доле ЩЖ выявлены очаги С-клеточной гиперплазии. Регионарные метастазы обнаружены у 15 (47%) больных, отдаленные — у 2 (6%). Рецидивы выявлены у 25% обследованных.

Результаты сравнительного анализа наследственного и спорадического МРЩЖ представлены в табл. 1. При НМРЩЖ заболевание развивалось в более молодом возрасте, отличалось мультицентричным и билатеральным поражением ЩЖ, а также сочетанием с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ). При СпМРЩЖ отмечено достоверно большее число случаев прорастания капсулы ЩЖ (стадия pT₄).

При генетическом анализе 101 образца ДНК обнаружены RET-мутации у 30 человек: 13 больных и 17 родственников. Результаты данного анализа приведены в табл. 2. Спектр и частота встречаемости мутаций отражены на рис. 2.

Выявлена зависимость клинико-морфологических особенностей МРЩЖ от локализации RET-мутаций (табл. 3). Средний возраст больных был наименьшим при мутации в 634-м кодоне (23,4 года). Регионарные метастазы также чаще выявлялись у пациентов с данной мутацией (в 44,4% случаев). Мультицентричность опухоли чаще наблюдалась при мутациях в 10-м и 11-м цистеиновых экзонах (620-й кодон

— 100% больных, 634-й кодон — 94,4%). В 7 из 9 семей с МЭН 2а имелась мутация в 634-м кодоне, в 2 — в 611-м и 804-м кодонах. В 6 семьях с СМРЩЖ обнаружены мутации в 634, 620 и 791-м кодонах (по 2 случая на каждую мутацию). У единственного больного с синдромом МЭН 2б выявлена типичная мутация в 918-м кодоне.

На момент обнаружения заболевания диагноз МЭН 2а имели 5 (31,2%) семей из 16. В результате проведенного скрининга гиперпаратиреоза и опухолей надпочечников (рис. 3) еще в 4 семьях с СМРЩЖ выявлен синдром МЭН 2а (всего 9 семей — 56,2%).

Сравнительный анализ лечебной тактики при наследственном и спорадическом МРЩЖ обнаружил большое число органосохраняющих операций, выполненных при СпМРЩЖ (энуклеация узла, гемитиреоидэктомия (ГТЭ), субтотальная тиреоидэктомия (СТТЭ) — 38 (40%) из всех прооперированных больных). ТТЭ проведено у 57 (60%) пациентов с СпМРЩЖ, 28 (85%) больным НМРЩЖ выполнена ТТЭ, 4 (12%) — СТТЭ и 1 (3%) — ГТЭ. При СпМРЩЖ рецидив рака в ткани ЩЖ возник

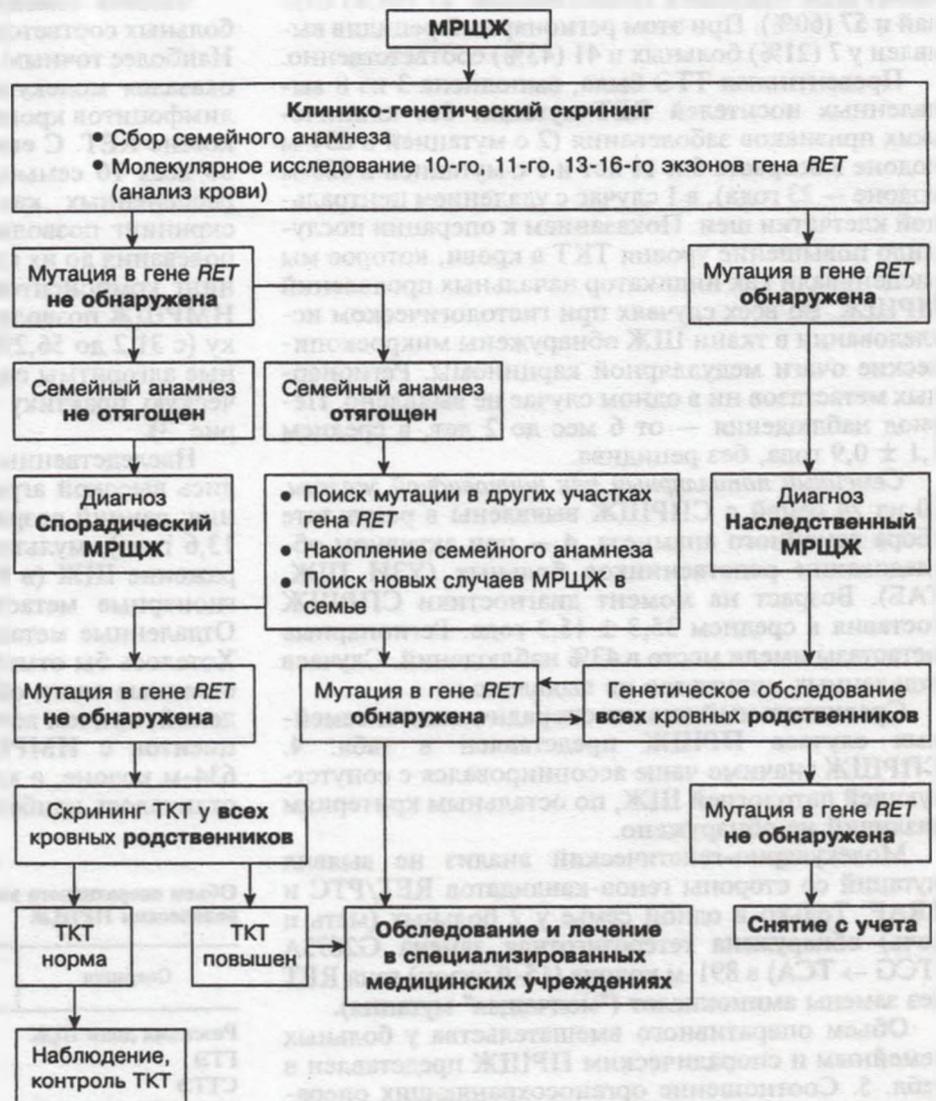


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики наследственных форм МРЩЖ.

Клинико-морфологическая характеристика спорадических и семейных случаев ПРЩЖ

Критерий	СПРЩЖ (n = 172)	ПРЩЖ (n = 44*)	Достоверность различий (критерий Фишера)	Данные Uchino S., 2002 СпПРЩЖ/СПРЩЖ
Соотношение по полу (м/ж)	1:4	1:7	p = 0,078	1:9,8/1:7,3
Средний возраст, годы	35,9	35,3	p = 0,98	48,5/49,1
Мультицентричность	49 (28,5)	14 (31,8)	p = 0,71	28,5%/40,7%
Наличие вокруг опухоли собственной капсулы	47 (27,3)	19 (43,2)	p = 0,075	-
Прорастание капсулы ЩЖ	21 (12,2)	6 (14,6)	p = 0,8	-
Метастазы в регионарные лимфатические узлы	74 (43,0)	16 (36,4)	p = 0,49	40,9%/44,6%
Отдаленные метастазы	6 (3,5)	0	p = 0,35	-
Рецидив заболевания (за 4,5 года)	17 (9,9)	2 (4,5)	p = 0,38	9,6%/16,3%
Сопутствующий узловый зоб	2 (1,2)	9 (20,5)	p < 0,0001	42,3%/57,4%
Сопутствующий ХАИТ	23 (13,4)	18 (40,9)	p < 0,0001	14,7%/17,1%
Сопутствующая ФА	3 (1,7)	5 (13,6)	p < 0,0027	-

Примечание. * — 4 больным точные подробные гистологические исследования не проводили.

лишь в 1 случае — после энуклеации узла, причем в той же доле ЩЖ. При НМРЩЖ рецидив опухоли в оставленной ткани железы выявлен у 2 (40%) из 5 больных, которым были выполнены ГТЭ и СТТЭ. Доля лимфодиссекций при НМРЩЖ и СпМРЩЖ оказалась сопоставимой: 21 (64%) случай и 57 (60%). При этом регионарный рецидив выявлен у 7 (21%) больных и 41 (43%) соответственно.

Превентивная ТТЭ была, выполнена 3 из 8 выявленных носителей RET-мутации без клинических признаков заболевания (2 с мутацией в 634-м кодоне в возрасте 8 и 11 лет и 1 с мутацией в 620-м кодоне — 23 года), в 1 случае с удалением центральной клетчатки шеи. Показанием к операции послужило повышение уровня ТКТ в крови, которое мы расценивали как индикатор начальных проявлений МРЩЖ. Во всех случаях при гистологическом исследовании в ткани ЩЖ обнаружены микроскопические очаги медуллярной карциномы. Регионарные метастазов ни в одном случае не выявлено. Период наблюдения — от 6 мес до 2 лет, в среднем $1,1 \pm 0,9$ года, без рецидива.

Семейный папиллярный рак щитовидной железы. 20 из 24 семей с СПРЩЖ выявлены в результате сбора семейного анамнеза, 4 — при активном обследовании родственников больных (УЗИ ЩЖ, ТАБ). Возраст на момент диагностики СПРЩЖ составил в среднем $35,3 \pm 15,3$ года. Регионарные метастазы имели место в 43% наблюдений. Случаев отдаленных метастазов не выявлено.

Сравнительный анализ спорадических и семейных случаев ПРЩЖ представлен в табл. 4. СПРЩЖ значимо чаще ассоциировался с сопутствующей патологией ЩЖ, по остальным критериям различий не обнаружено.

Молекулярно-генетический анализ не выявил мутаций со стороны генов-кандидатов RET/PTC и BRAF. Только в одной семье у 2 больных (мать и дочь) обнаружена гетерозиготная замена G2673A (TCG → TCA) в 891-м кодоне (15-й экзон) гена RET без замены аминокислот ("молчащая" мутация).

Объем оперативного вмешательства у больных семейным и спорадическим ПРЩЖ представлен в табл. 5. Соотношение органосохраняющих операций (ГТЭ, СТТЭ) и ТТЭ, а также частота лимфодиссекций в обеих группах были сопоставимы. За

5-летний период наблюдения за прооперированными больными выживаемость составила 100% в обеих группах, а частота рецидивов оказалась одинаковой: 3 (7%) и 11 (6,4%) обследованных соответственно.

Частота семейных случаев РЩЖ среди наших больных соответствует данным зарубежных коллег. Наиболее точным методом верификации НМРЩЖ оказался молекулярно-генетический анализ ДНК лимфоцитов крови на наличие мутации в протоонкогене RET. С его помощью обнаружены мутации во всех 16 семьях, включая 3 случая клинически расцененных как спорадические. Генетический скрининг позволяет выявлять наследственные заболевания до их клинического проявления, а скрининг компонентов МЭН 2 (см. рис. 3) у больных НМРЩЖ позволил в 1,8 раза улучшить диагностику (с 31,2 до 56,2%). Поэтому, на наш взгляд, данные алгоритмы скрининга должны войти в клиническую практику при всех случаях МРЩЖ (см. рис. 3).

Наследственные формы МРЩЖ характеризовались высокой агрессивностью клинического течения: ранний возраст развития заболевания ($30,1 \pm 13,6$ года), мультицентричное и двустороннее поражение ЩЖ (в 87,5% наблюдений) и частые регионарные метастазирования (в 46,9% случаев). Отдаленные метастазы выявлены у 6,3% больных. Хотелось бы отметить, что при СпМРЩЖ множественные очаги обнаружены лишь в 36,8% наблюдений, причем всегда в одной доле ЩЖ. У 64% пациентов с НМРЩЖ мутация локализовалась в 634-м кодоне, а клиническое течение заболевания отличалось наибольшей агрессивностью.

Таблица 5

Объем оперативного вмешательства у больных семейным и спорадическим ПРЩЖ

Операция	ПРЩЖ (n = 47)	Сп. ПРЩЖ (n = 172)
Резекция доли ЩЖ	3 (7)	-
ГТЭ	18 (41)	80 (46,5)
СТТЭ	6 (13,5)	18 (10,5)
ТТЭ	17 (38,5)	74 (43)
Лимфодиссекция	24 (54,5)	98 (57)

Учитывая высокую частоту (87,5%) двустороннего поражения ЩЖ, частое и раннее регионарное метастазирование (46,9%) при ПМРЩЖ, минимальным объемом оперативного вмешательства должна быть тиреоидэктомия, дополненная различными вариантами лимфодиссекции шеи. Результаты лечения напрямую зависят от стадии заболевания. Благодаря генетическому исследованию стала возможной ранняя, даже доклиническая диагностика НМРЩЖ. Так, мы выявили 8 носителей RET-мутации на доклиническом этапе и у 3 из них выполнили ТТЭ. Во всех 3 случаях были обнаружены микроочаги медуллярной карциномы без регионарных метастазов.

Учитывая редкость семейных случаев ПРЩЖ (4,3%), низкую выявляемость при клиническом скрининге (4 из 24 семей) и отсутствие данных в пользу большей агрессивности семейных случаев, проводить клиническое обследование кровных родственников больных СПРЩЖ нецелесообразно. Лечебная тактика при СПРЩЖ не должна отличаться от стандартной, так как сравнительный анализ семейного и спорадического ПРЩЖ свидетельствует об их сходном клиническом течении.

Выводы

1. Рак ЩЖ носил семейный характер в 6,6% случаев. МРЩЖ был наследственным у 26,5% больных, ПРЩЖ — у 4,3% обследованных.

2. Генетический скрининг среди кровных родственников больных МРЩЖ позволил диагностировать заболевание на доклинической стадии опухоли и провести превентивное хирургическое лечение. Скрининг компонентов синдрома МЭН 2 повысил его выявляемость в 1,8 раза.

3. RET-мутации у больных НМРЩЖ чаще локализовались в 634-м кодоне (в 63,6% случаев). При данной мутации отмечено наиболее агрессивное течение заболевания.

4. Мультицентричность и билатеральность опухолевых очагов (в 87,5% случаев), частое метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (в 46,9% наблюдений) при НМРЩЖ оправдывают выполнение ТТЭ с различными вариантами лимфодиссекций. Отсутствие различий в клиническом течении семейного и спорадического ПРЩЖ предопределяет для них единую лечебную тактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосенко Ф. А., Калинин В. Н., Козлова В. М. и др. // Вестн. ОНЦ им. Н. И. Блохина РАМН. — 2000. — № 1. — С. 20—26.
2. Бржезовский В. Ж., Гарькавцева Р. Ф., Шенталь В. В. и др. // Материалы X (XII) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — Смоленск, 2002. — С. 70—71.
3. Гарькавцева Р. Ф., Лиснянский И. Е. // Вопр. онкол. — 1998. — № 6. — С. 63—68.
4. Ильин А. А., Румянцев П. О. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 4. — С. 19—23.
5. Ильин А. А., Румянцев П. О., Медведев В. С. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — № 5. — С. 45—48.
6. Козлова В. М., Амосенко Ф. А., Шишков Р. В. и др. // Дет. онкол. — 2005. — № 1. — С. 11—16.
7. Arts C. H., Bax N. M., Jansen M. et al. // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 1999. — Vol. 143, N 2. — P. 98—104.
8. Ball D. W., Baylin S. B., De Bustras A. C. Medullary thyroid carcinoma. In Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. — Philadelphia, 2000. — P. 930—943.
9. Dralle H., Gimm O., Simon D. et al. // Wld J. Surg. — 1998. — Vol. 22, N 7. — P. 744—750.
10. Hassett S., Costigan C., McDermott M. et al. // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 334—336.
11. Hemminki K., Dong C. // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 85, N 16. — P. 201—205.
12. Lips C. J. M., Hoppener J. W. M., Thijssen J. H. H. // Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38. — P. 168—179.
13. Machens A., Gimm O., Hinze R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 3. — P. 1104—1109.
14. Schlumberger M. // Thyroid Int. — 2000. — N 4.
15. Takami H., Ozaki O., Ito K. // Arch. Surg. — 1996. — Vol. 131, N 6. — P. 676.
16. Uchino S., Noguchi S., Kawamoto H. et al. // Wld J. Surg. — 2002. — Vol. 26. — P. 897—902.

Поступила 09.01.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616-007.61-02:616.831.41-06:616.4321-07-08

Н. Н. Молитвослова, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко

РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И МОНИТОРИНГУ АКРОМЕГАЛИИ (проект)

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Акромегалия — тяжелое заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом, поражающее в основном людей трудоспособного возраста. Заболевание характеризуется значительной инвалидизацией пациентов и сокращением продолжительности жизни, главными причинами которых являются осложнения, обусловленные длительной гиперсекрецией СТГ. К ним относятся в первую очередь поражение сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, метаболические нарушения, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта. В то же время своевре-

менная диагностика и адекватное лечение позволяют в несколько раз сократить смертность, значительно улучшить качество жизни пациентов.

До сих пор проблема оптимизации диагностики акромегалии, особенно так называемой "мягкой" формы, а также выбора максимально эффективно и безопасного метода лечения является актуальной во всем мире и в нашей стране в частности.

На V Всероссийском конгрессе по эндокринологии обсуждался проект консенсуса по ведению пациентов с акромегалией. С учетом положений международного соглашения и российского опыта предлагаются рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу данного заболевания для даль-

нейшего обсуждения с последующим принятием окончательного консенсуса.

Диагностика акромегалии

Диагноз акромегалии основывается на выявлении характерных клинических признаков, а также нарушения секреции главных маркеров активности заболевания: СТГ и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1).

Клинические проявления. Как правило, уже при первичном осмотре пациента и при тщательном опросе, диагноз не вызывает сомнений. При этом заболевании в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Поражение кожи и мягких тканей: грубые кожные складки, огрубение черт лица, утолщение пальцев, себорея, вульгарные угри, гирсутизм, профузная потливость, бородавки, гидраденит. Характерны изменения костной системы: диастема, прогнатизм, фронтальный гиперостоз, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, остеоартриты, дорзальный кифоз. В патологический процесс вовлекаются эндокринные железы, что проявляется нарушением менструального цикла, аменореей у женщин, снижением либидо и потенции у мужчин. При дополнительном обследовании может выявляться лакторея с гиперпролактинемией и без нее, узловой зоб с нарушениями функции и без них. Поражение центральной и периферической нервной системы проявляется нарушением зрения, главным образом в виде сужения полей (при супраселлярной аденоме), появлением синдрома карпального канала, проксимальной миопатии. До 50% пациентов имеют поражение сердечно-сосудистой системы, для которого характерны артериальная гипертензия и кардиомиопатия (гипертрофия левого желудочка, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность и др.). Ночные апноэ, повышенная дневная сонливость — типичные признаки поражения системы органов дыхания при акромегалии. Выявляются характерные нарушения метаболизма: гипертриглицеридемия, нарушение толерантности к глюкозе и диабет, гиперкальциурия с уrolитиазом, холелитиаз.

К сожалению, в некоторых случаях при торпидном течении заболевания, так называемой "мягкой" акромегалии, диагноз устанавливается лишь через 10 и даже 20 лет с момента начала болезни.

Лабораторная диагностика. В настоящее время в повседневной практике лабораторным стандартом диагностики акромегалии является оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), так как прием глюкозы (75 г) вызывает снижение уровня СТГ вплоть до минимального определяемого у 94% здоровых лиц, но не у больных акромегалией. При проведении теста кровь берут натощак, а также через каждые 30 мин в течение 2 ч после приема глюкозы. При активной стадии акромегалии тест считается положительным, если уровень СТГ не падает ниже 1 нг/мл (2,7 мЕд/л). Более того, до 30% людей имеют парадоксальный подъем уровня СТГ. Проблема возникает, когда тест проводится у больных с минимально выраженными клиническими признаками акромегалии, базальным уровнем СТГ от 1 до 3

нг/мл. Благодаря техническому прогрессу созданы новые высокочувствительные методики, в частности иммунолюциметрический и флюорометрический методы с чувствительностью до 0,05 нг/мл, реально определяющие базальный уровень СТГ у нормальных лиц. Предварительные результаты обследования здоровых лиц показали, что у молодых женщин в течение ОГТТ уровень СТГ снижается ниже 0,2 нг/мл, у молодых мужчин — ниже 0,1 нг/мл. Дальнейшее расширение исследований с включением больных с акромегалией в конечном результате позволит использовать ОГТТ для диагностики "мягкой" акромегалии.

Если у пациента заподозрена акромегалия, необходимо определить уровень ИРФ-1 в крови. Этот показатель отражает суточную продукцию СТГ. Чрезвычайно редки случаи акромегалии без повышения уровня ИРФ-1, что делает его высокоинформативным скрининговым тестом. Для правильной интерпретации результатов необходимо помнить следующие положения:

1. Связь между СТГ и ИРФ-1 носит логарифмический характер. В частности, при уровне СТГ более 20 нг/мл кривая содержания ИРФ-1 представлена в виде "плато". Возможно, такой уровень СТГ максимально эффективен в отношении способности печени синтезировать ИРФ-1. В определенной мере это позволяет объяснить сходную активность заболевания со значительно различающимися уровнями СТГ.

2. Концентрация ИРФ-1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Ложное снижение уровня ИРФ-1 (вплоть до нормы), возможно при недостаточности питания, голодании, тяжелых заболеваниях печени.

В настоящее время приняты следующие критерии исключения акромегалии:

- случайный уровень СТГ < 0,4 нг/мл;
- нормальный уровень ИРФ-1;
- минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л),
- средний интегрированный уровень СТГ за сутки < 2,5 нг/мл.

Методы визуализации аденомы гипофиза. Как известно, более чем в 95% случаев акромегалия обусловлена первичной гиперпродукцией СТГ аденомой гипофиза. Оптимальная методика визуализации опухоли гипофиза, позволяющая определить ее размер, характер распространения, степень вовлечения в патологический процесс латеро- и супраселлярных структур, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный метод незаменим при наличии аденомы гипофиза с кистозным компонентом, в сочетании с "пустым" турецким седлом, а также в случае микроаденомы. Отсутствие лучевой нагрузки и возможность многократного применения МРТ особенно ценны для динамического наблюдения на фоне проводимого лечения. С целью наилучшей визуализации возможной остаточной аденоматозной ткани в послеоперационном периоде желательно проведение МРТ с контрастным усилением.

При наличии противопоказаний к проведению МРТ (присутствие металла в теле пациента, клаус-

трофобия) применяется компьютерная томография (КТ) с обязательным контрастным усилением.

Лечение акромегалии

В первую очередь лечение акромегалии должно быть максимально ранним и активным (по выражению некоторых авторов — агрессивным). Это в первую очередь предполагает достижение полной ремиссии заболевания с жестким гормональным контролем. Для выполнения указанной цели требуется: 1) нормализации секреции СТГ и ИРФ-1, что означает снижение уровня СТГ в ходе ОГГТ ниже 1 нг/мл (или 2,7 мЕд/л) и нормализацию уровня ИРФ-1 в соответствии с половыми и возрастными нормами; 2) ликвидация источника избыточной продукции СТГ, каковым более чем в 95% случаев является аденома гипофиза. При невозможности полного удаления опухоли необходимо провести частичное ее удаление с последующей профилактикой рецидива и/или продолженного роста; 3) ликвидация основных клинических проявлений и осложнений заболевания. Применяя методы терапии, необходимо соблюдать важнейшее требование безопасности и комфортности для пациента в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности того или иного метода лечения должна проводиться с помощью критериев, принятых в мае 2000 г. на основании интегрированного опыта 68 лидирующих нейроэндокринологов и нейрохирургов мира (см. таблицу). При этом надо отметить, что в связи с совершенствованием лабораторных методик определения концентрации СТГ и введением высокочувствительного иммунометрического метода, в ближайшем будущем возможно ужесточение критериев ремиссии акромегалии. В частности, при использовании вышеуказанного метода показателем нормализации секреции СТГ будет снижение его уровня ниже 0,4 нг/мл в ходе ОГГТ.

В настоящее время основными методами лечения акромегалии являются: хирургический (в большинстве случаев трансфеноидальная, значительно реже транскраниальная аденомэктомия), медикаментозный (агонисты дофамина, длительно дей-

ствующие аналоги соматостатина, антагонист рецепторов СТГ) и, наконец, лучевая терапия (дисциплярная гамма-терапия, фокусируемые методы: протонотерапия, техника линейного ускорения, гамма-нож). К сожалению, нередко ни один из существующих на сегодняшний день методов терапии в отдельности не позволяет добиться полного клиничко-гормонального контроля над заболеванием, и каждому из них присущи свои побочные эффекты и недостатки. В ходе проведенных исследований были разработаны рациональные подходы, позволяющие контролировать гиперсекрецию СТГ и ИРФ-1 — главных факторов, обуславливающих высокий уровень смертности больных акромегалией.

Хирургическое лечение

Данный вид лечения по-прежнему является 1-м методом терапии практически всех больных акромегалией. В большинстве случаев проводится трансфеноидальная аденомэктомия. Транскраниальный доступ показан в крайне редких случаях. Целью хирургического лечения является полное удаление опухолевой ткани в случае микроаденомы или максимальное ее удаление при наличии макроаденомы.

Абсолютными показаниями к проведению оперативного вмешательства являются наличие у пациента признаков компрессии перекреста зрительных нервов (хиазмального синдрома), установленных в результате осмотра глазного дна и периметрии; обширное кровоизлияние в аденому, подтверждаемое результатами КТ головного мозга.

Абсолютные противопоказания для проведения аденомэктомии: декомпенсация акромегалической кардиомиопатии с развитием нарушений сердечного ритма с высоким риском смерти, декомпенсированной сердечной недостаточности и др.; высокий анестезиологический риск ввиду развития у пациента тяжелых обструктивных заболеваний органов дыхания; неконтролируемый сахарный диабет. В свою очередь назначение адекватной медикаментозной терапии (длительно действующих аналогов соматостатина), особенно при высокой чувствительности к ней, может свести к минимуму перечисленные выше противопоказания и перевести их в ранг относительных.

Относительными противопоказаниями к проведению аденомэктомии, кроме того, являются категорический отказ пациента, а также наличие у него психических нарушений.

Хирургическое лечение имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения акромегалии. Так, в случае полного удаления опухоли гипофиза происходит быстрая нормализация секреции СТГ (в ближайшие недели после операции). Аденомэктомия позволяет ликвидировать так называемые масс-эффекты развившиеся у пациента вследствие давления опухолевой массы, зрительные, различные неврологические нарушения, головные боли, нередко являющиеся основной жалобой. Более того, как показали последние исследования ведущих центров мира, оперативное вмешательство оптимизирует (усиливает) эффект после-

Критерии ремиссии акромегалии

Степень контроля	Критерии
Полная ремиссия	Отсутствие клинических признаков активности СТГ базальный < 2,5 нг/мл Минимальный уровень СТГ на фоне ОГГТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) Нормальный уровень ИРФ-1 соответственно полу и возрасту
Неполная ремиссия	Отсутствие клинических признаков активности Минимальный уровень СТГ на фоне ОГГТ > 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) или повышенный уровень ИРФ-1
Отсутствие ремиссии	Наличие клинических признаков активности Минимальный уровень СТГ на фоне ОГГТ < 1 нг/мл (2,7 мЕд/л) Повышенный уровень ИРФ-1

дующей дополнительной терапии, в частности аналогами соматостатина, назначаемой в случае не-полного удаления опухоли в силу ее значительных размеров и/или особенностей расположения.

Оптимальный результат хирургического лечения может быть получен при удалении микроаденомы либо эндоселлярной макроаденомы, с предоперационным уровнем СТГ не более 45 нг/мл. На исход оперативного вмешательства влияет применение в ходе операции эндоскопического контроля, нейронавигации, определения уровня гормонов, а также интраоперационной МРТ, что позволяет улучшить результаты, сократить количество осложнений. Важнейшим условием получения высокого результата оперативного вмешательства является выполнение его в условиях специализированного нейрохирургического стационара или отделения высококвалифицированным нейрохирургом, что подразумевает наличие предшествующего опыта не менее 100 операций с хирургической активностью более 25 операций в год. Обязательно наличие иммунологической лаборатории и опытного патоморфолога, специализирующегося на заболеваниях гипофиза, для точной оценки результатов оперативного лечения.

С целью оценки радикальности проведенной аденомэктомии и определения необходимости дополнительной терапии акромегалии всем пациентам показан послеоперационный мониторинг. В частности, на 5–7-е сутки определяется содержание СТГ как базального, так и в ходе ОГТТ. Контроль уровня ИРФ-1 проводится через 2–3 мес после операции. Если в предоперационном периоде больному проводили терапию длительно действующими аналогами соматостатина, уровень ИРФ-1 определяют через 4 мес после их отмены. После операции контрольную МРТ делают через 6 мес, далее, по показаниям, в среднем 1 раз в год. Если у пациента в ходе ОГТТ выявлен СТГ менее 1 нг/мл, а уровень ИРФ-1 превышает данную возрастную норму, необходимо назначить дополнительную терапию. С другой стороны, у ряда пациентов при повторных исследованиях определяется нормальный уровень ИРФ-1, а показатели СТГ в ходе ОГТТ незначительно превышают норму. При отсутствии МРТ-признаков остаточной аденоматозной ткани и клинических симптомов заболевания дополнительного лечения не требуется, рекомендуется активное наблюдение.

Кроме оценки эффективности проведенного оперативного вмешательства необходимо исключить развитие послеоперационного гипопитуитаризма и соответственно недостаточности функции периферических эндокринных желез. В связи с этим всем пациентам в раннем послеоперационном периоде необходимо определение суточного ритма кортизола, а также осмоляльности крови и мочи, а через 6–12 нед после операции — уровня свободного T_4 , ЛГ, ФСГ, Э₂, тестостерона.

При отсутствии после оперативного лечения ремиссии, определяемой в соответствии со строгими критериями, или рецидиве, подтвержденном результатам МРТ, возможно проведение повторной операции с целью удаления остаточной аденома-

тозной ткани. Она проводится лишь при наличии реального шанса на полное удаление аденомы.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия акромегалии занимает 2-е место по значимости и эффективности после хирургического вмешательства. В каждом конкретном случае необходимо определять как вид медикаментозной терапии, так и ее последовательность. Она может применяться как самостоятельный метод, так и в качестве дополнения к аденомэктомии и/или лучевой терапии.

Агонисты дофамина. В ряде случаев при акромегалии выявляется аденома гипофиза со смешанной гормональной активностью (СТГ-ПРЛ). При выявлении значительно повышенного уровня пролактина предпочтительно назначение агонистов дофамина. Желательно использовать пролонгированные формы, в частности каберголин достинекс в дозе от 1,5 до 3,5 мг в 1 нед. Комбинированная терапия с длительно действующими аналогами соматостатина нередко позволяет повысить эффективность лечения. При наличии у пациента макроаденомы, характер распространения которой не позволяет провести радикальную аденомэктомию, показано назначение агонистов дофамина как монотерапии либо в комбинации с длительно действующими аналогами соматостатина в качестве первичной терапии. Длительность лечения определяется в каждом конкретном случае и зависит от степени достигаемого гормонального контроля и динамики размеров аденомы гипофиза. При недостаточной эффективности терапии пациенту предлагается оперативное вмешательство.

Длительно действующие аналоги соматостатина. К сожалению, агонисты дофамина эффективны не более чем у 20% больных акромегалией. Благодаря экспрессии СТГ-продуцирующими аденомами гипофиза нескольких подклассов соматостатиновых рецепторов, лиганды данных рецепторов, так называемые длительно действующие аналоги соматостатина, позволяют эффективно контролировать секрецию СТГ и ИРФ-1 у 70% пациентов, а также размер аденомы почти в 90% случаев с его уменьшением у 50% больных в среднем до 50% от исходного объема опухоли. В настоящее время — это препараты 1-й линии в медикаментозной терапии акромегалии, применяемые в качестве первичной терапии, предоперационной подготовки, а также как дополнительной терапии после неудачной аденомэктомии и/или лучевой терапии. К ним относятся: сандостатин ЛАР ("Новартис Фарма", Швейцария), ланреотид (соматулин) ("Ипсен", Франция), а также отечественный препарат октреотид—депо ("Фармсинтез"), уже зарегистрированный и прошедший клинические испытания.

В качестве средства предоперационной подготовки препараты данной группы рекомендовано применять:

- у лиц с относительными противопоказаниями к операции (ИБС, кардиомиопатия, тяжелые ночные апноэ, интубационные проблемы и др.);
- при СТГ—ТТГ-продуцирующих аденомах гипофиза.

Длительность терапии определяется индивидуально. Максимальный эффект достигается при наличии четко инкапсулированной аденомы.

В качестве первичной медикаментозной терапии препараты данной группы могут использоваться при условии достижения на фоне их применения стабильного клинко-гормонального контроля, а также отсутствия МРТ-признаков роста аденомы. Первичная медикаментозная терапия может быть проведена следующей категории больных:

- лицам с отсутствием риска зрительных нарушений, вызванных аденомой;
- при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению;
- при категорическом отказе от операции;
- в случае ожидаемого неудовлетворительного исхода операции (например, при выраженном латероселлярном росте аденомы);
- при необходимости гарантии сохранения всех функций гипофиза в случае планирования беременности.

Независимо от цели назначения первичная доза препарата, в частности сандостатина ЛАР и октреотида-депо, составляет 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Начальная доза ланреотида 30 мг внутримышечно 1 раз в 14 дней. Контроль уровня СТГ и ИРФ-1 должен проводиться после 3-й инъекции в случае терапии ланреотидом и через 3 мес от начала терапии сандостатином ЛАР и октреотидом-депо. Снижение уровней СТГ и ИРФ-1 не менее чем на 30% от исходного является показателем целесообразности последующей длительной терапии данными препаратами.

При отсутствии нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 после 3 инъекций ланреотида либо через 3 мес терапии сандостатином ЛАР и октреотидом-депо показано увеличение дозы соматулина до 30 мг 1 раз в 10 дней, сандостатина ЛАР и октреотида-депо — до 30–40 мг 1 раз в 28 дней. Отсутствие нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 через 3–6 мес терапии данными дозами является показанием к проведению оперативного вмешательства. При выраженном снижении уровней СТГ и ИРФ-1 допустимо уменьшение дозы сандостатина ЛАР и октреотида-депо до 10 мг. Последующий гормональный контроль проводится с частотой 1 раз в 3–6 мес. 1-я, контрольная МРТ головного мозга с целью определения возможной динамики размеров аденомы показана через 6 мес от начала терапии. При очень высокой чувствительности к терапии аналогами соматостатина уже через 3 мес возможно уменьшение объема опухоли гипофиза. В случае наличия у пациента выраженных побочных эффектов (изнуряющая диарея, появление камней в желчном пузыре с клинической картиной калькулезного холецистита) рассматривается вопрос об отмене препарата с учетом его эффективности.

Антагонисты рецепторов гормона роста. Антагонист рецепторов гормона роста — пегвिसомант (сомаверт) пока в России не зарегистрирован. Препарат блокирует индукцию синтеза и секреции ИРФ-1 и тем самым предупреждает периферические эффекты избытка СТГ на клеточном уровне независимо от присутствия соматостатиновых или дофаминовых рецепторов в опухоли гипофиза. Терапия

пегвिसомантом уже через 3 мес приводит к нормализации уровня ИРФ-1 у 82% пациентов, а через 12 мес — у 97% лиц при коррекции его дозы в процессе лечения.

Несмотря на высокую эффективность препарата, ввиду недостаточной изученности его безопасности и действия на размеры опухоли гипофиза, показаниями к его применению являются:

- отсутствие эффекта от хирургического и/или лучевого лечения;
- отсутствие эффекта терапии длительно действующими аналогами соматостатина,
- сохранение выраженных побочных эффектов после 6 мес и более лечения данными препаратами, несмотря на их клинко-гормональную эффективность.

Начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сут подкожно. Максимальная ежедневная доза — 30 мг.

На фоне терапии пегвिसомантом 1 раз в 6 мес необходимо проведение контроля размеров аденомы гипофиза (по данным МРТ), а также функции печени (уровня трансаминаз) с частотой 1 раз в месяц в течение первых 6 мес лечения.

Лучевая терапия

Лучевые методы лечения занимают 3-е место по значимости в терапии акромегалии ввиду ряда существенных недостатков, главными из которых являются значительная отсроченность производимого ими лечебного эффекта, а также развитие тяжелых осложнений (гипопитуитаризм до 70%, поражение сосудов головного мозга, индукция злокачественных опухолей мозга).

В настоящее время показаниями к проведению лучевой терапии являются:

- наличие остаточной аденоматозной ткани с гиперпродукцией СТГ и ИРФ-1;
- отсутствие гормонального контроля на фоне дополнительной медикаментозной терапии при наличии резистентности либо серьезных противопоказаний к ее применению;
- гистологические признаки "агрессивной", склонной к инвазии опухоли.

Противопоказания для проведения лучевой терапии:

- близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов, особенно при наличии дефектов полей зрения, так как после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения. Так, фокусированные методы лучевой терапии (техника линейного ускорения, гамма-нож, протонотерапия) допустимы при расположении остаточной аденоматозной ткани на расстоянии не менее 5 мм от хиазмы;
- наличие "пустого" турецкого седла.

После проведения лучевой терапии необходимо назначение медикаментозной терапии (в случае чувствительности к препарату). Каждые 6–12 мес рекомендуется отмена медикаментозной терапии с определением уровня СТГ в ходе ОГГГ и ИРФ-1, а также степени гипопитуитаризма с целью своевременной коррекции заместительной гормональной терапии.

Как во время, так и после проведения патогенетической терапии необходимо тщательное лечение и мониторинг сопутствующих осложнений и заболеваний. В частности, необходимо применение "агрессивной" тактики лечения в отношении сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, артериальная гипертензия, аритмии, сердечная недостаточность) у лиц с поражением системы органов дыхания (ночные апноэ), сахарным диабетом. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо придерживаться следующих показателей: АД < 130/80 мм рт. ст., HbA_{1c} < 6,5%, уровень ЛПНП < 3,4 ммоль/л, ТГ < 2,2 ммоль/л, ЛПВП > 1,5 ммоль/л. Каждые 3—5 лет проведение колоноскопии ввиду повышенного риска развития аденоматозных полипов и опухолей кишечника при акромегалии с учетом семейного анамнеза и предшествующих эпизодов их обнаружения. Все другие осложнения также должны тщательно мониторироваться и лечиться (мандибулярная дисфункция, дегенеративные артриты, остеопороз и др.).

В конечном итоге решение о выборе тактики лечения должно быть интегрированным и приниматься опытной командой эндокринологов, хирургов и радиологов. Необходимо тщательно взвесить все факторы риска и преимущества, противопоказания и побочные эффекты для каждого пациента. Выбор тактики со стороны пациента должен основываться на четком понимании всех возможных недостатков и преимуществ каждого из существующих методов лечения и их влияния на профилактику осложнений и уровень смертности.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- AACE: medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly // *Endocr. Pract.* — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 213—226.
- Abe T., Ludecke D. K. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145. — P. 137—145.
- Ayuk J., Clayton R. N., Holder Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 1613—1617.
- Bari D., Gridly G., Ron E. et al. // *Cancer Causes Control.* — 2002. — Vol. 13. — P. 395—400.
- Barkan A. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 132—135.
- Ben-Shlomo A., Melmed S. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 963—968.
- Bevan J. S., Atkin S. L., Atkinson A. B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 10. — P. 4554—4563.
- Bevan J. S. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N 3. — P. 1856—1863.
- Clemmons D. R., Chihara K., Freda P. U. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4759—4767.
- Fahlbusch R., Buchfelder M., Kreuzer J. et al. // *Handbook of Acromegaly* / Ed. J. Wass. — Bristol, 2001. — P. 39—49.
- Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 526—529.
- Holdaway I. M., Rajasoorya R. S., Gamble G. D. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 667—674.
- Ip M. S., Tan K. S., Peh W. C., Lam K. S. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 55. — P. 477—483.
- Kreuzer J., Vance M. L., Lopes M. B., Laws E. R., Jr. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4072—4077.
- Melmed S., Jackson Iv., Kleinberg D., Klibanski A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2646—2652.
- Melmed S., Casanueva F. F., Cavagnini F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 9. — P. 4054—4058.
- Michael O. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 58. — P. 136—137.
- Reuehan A. G., Odwyer S. T., Shalet S. M. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 2001. — Vol. 55. — P. 731—733.
- Trainer P. J. // 10-th Meeting of the European Neuroendocrine Association. Munich, Germany. — Sept. 12—14, 2002. — S. 11.
- Wass J. A. H. // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 59. — P. 128—131.

Поступила 09.03.07

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© М. Л. КИРИЛЮК, О. А. СЛЫНЬКО, 2007
УДК 618.3-06:616.379-008.64+616-006.443]-036.1

М. Л. Кирилук^{1,2}, О. А. Слынько¹

ГИСТИОЦИТОЗ, ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

¹Одесский государственный медицинский университет, ²Городской андрологический центр "Андромед", Одесса

Нарушение функции гипоталамуса обуславливает значительный полиморфизм клинической симптоматики заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, связанный с избытком или дефицитом гормонов гипофиза и соответствующей гипер- или гиподисфункцией периферических эндокринных желез. В частности, нарушение целостности гипоталамо-нейрогипофизарного тракта, синтеза, транспортировки и высвобождения вазопрессина приводит к расстройствам водного баланса в виде центрального несахарного диабета. В 15—30% всех случаев несахарного диабета выявляются его первичные (идиопатические) формы. Другими причинами нейрогенного несахарного диабета могут быть генетические аномалии, инфекции, сосудистые заболевания, операции на гипо-

физе, опухоли, черепно-мозговая травма, аутоиммунные и инфильтративные процессы. Мы представляем случай сочетания центрального несахарного диабета при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (гистиоцитозе X) и беременности.

Гистиоцитоз X — заболевание кроветворной системы, при котором происходит локальная или диссеминированная аномальная пролиферация макрофагов без признаков атипичности с формированием гранул, эозинофильной инфильтрации во внутренних органах, остеолитических очагов. Так как пролиферирующие макрофаги имеют структурное и функциональное сходство с клетками Лангерганса, то в 1986 г. был введен новый термин — гистиоцитоз из клеток Лангерганса [2]. Для гистиоцитоза X, проявляющего-

ся болезнью Hand—Scheller—Christian (хронический распространенный гистиоцитоз), характерны полиурия, прогрессирующий экзофтальм, гепатоспленомегалия, образование множественных гранулематозных разрастаний в костях, лимфатических узлах, внутренних органах. Описан случай выявления гистиоцитарной гранулемы в щитовидной железе [1, 4]. Состояние больных усугубляется при инфильтрации гипоталамуса аномальными клетками и возникновении несахарного диабета. Гистиоцитоз Х диагностируется на основании клинической картины, данных миеелограммы, гистологической картины пунктатов лимфоузлов или инфильтратов, инструментальных методов диагностики (рентгенография легких и костей скелета, компьютерная и магнитно-резонансная томография гипоталамуса и внутренних органов) [3].

В гематологическое отделение Одесской областной клинической больницы (ООКБ) в 2005 г. поступила больная Г. К., 26 лет, с жалобами на нарушение общего состояния, утомляемость, вялость, сухость кожи, выделение до 3—4 л мочи в сутки.

Анамнез болезни: в конце октября 1995 г. у пациентки внезапно повысилась температура, появились боль в грудной клетке слева, периодический кашель без выделения мокроты, жажда, полиурия (до 12 л в сутки). 9 ноября 1995 г. больная в urgentном состоянии была переведена из центральной районной больницы в торакальное отделение ООКБ с дренированными плевральными полостями по поводу двустороннего спонтанного пневмоторакса. Там пациентке проводилась активная аспирация воздуха из плевральных полостей и симптоматическая терапия. После расправления правого легкого наступил рецидив пневмоторакса, по поводу чего 2 раза проводили дополнительное дренирование правой плевральной полости. Так как легкое не расправлялось, потребовалась операция — атипичная резекция верхней доли правого легкого, лазерный плевродез.

Приводим результаты проведенных в то время обследований. Рентгенография органов грудной клетки: с обеих сторон на всем протяжении имеет место резкое усиление фиброзно-измененного легочного рисунка, деформация по типу "пчелиных сот" в верхних и средних полях. Рентгенография черепа (боковая проекция): форма и размеры черепа обычные. Турецкое седло без деструктивных изменений. Общий анализ крови: Нб 118 г/л, эр. $3,6 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 0,97, рц. 0,9—9%, тр. $439,2 \cdot 10^9/л$, л. 5,8 тыс. в 1 мм^3 , мц. 1%, п. 1,5%, с. 61%, э. 10,5%, б. 0,5%, лимф. 19%, мон. 5,5%, пл. кл. 0,5%, ю. 0,5%; СОЭ 31 мм/ч. Глюкоза крови 3,9 мМ/л.

Миеелограмма: костный мозг богат клеточными элементами. Кровотворение осуществляется по нормобластическому типу, эритробластные и гранулоцитарные ростки без особенностей, л.: эр. 5,3:1. Мегакариоциты 25—42 в препаратах. Гистологическое заключение: макроскопически легкое (представленной участок) имеет вид "соты". Микроскопически: перибронхиально, периваскулярно и вдоль части альвеол — инфильтрат, состоящий из гистиоцитов, плазмоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, отдельных гигантских клеток гистиоцитарной природы; фиброз. Преобладают гистиоциты. Вторичная эмфизема. Заключение гистолога: гистиоцитоз Х, распространенная поздняя стадия. Анализ мокроты: лейкоциты в большом количестве, микобактерии туберкулеза и клетки с признаками атипичности не обнаружены. Анализ мочи по Зимницкому: гипо-, изостенурия, относительная плотность мочи 1001.

Больную перевели в гематологическое отделение ООКБ для дальнейшего лечения (химиотерапия, заместительная гормональная терапия).

За период с 1995 по 2004 г. пациентка получила 6 курсов полихимиотерапии в сочетании с введением в плевральную полость цитостатиков и преднизолона и дистанционную гамма-терапию гипоталамо-гипофизарной области. Отмечалась положительная динамика при рентгенологическом исследовании легких, однако без приема десмопрессина клиника несахарного диабета сохранялась.

Анамнез жизни: семейный анамнез не отягощен; месячные с 15,5 года, длительностью 3—4 дня каждые 30 дней, умеренные, безболезненные, с задержками до 5 дней.

Состояние при поступлении удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, удовлетворительного питания. Рост 152 см, масса тела 52 кг. Кожные покровы и видимые слизистые розового цвета, геморрагических проявлений нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание. Тоны сердца приглушены. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст., пульс 68 в 1 мин удовлетворительный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенки не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Общий анализ крови: Нб 141 г/л, эр. $4,2 \cdot 10^{12}/л$, цв. пок. 1,0, тр. $176 \cdot 10^9/л$, л. 3,4 тыс. в 1 мм^3 , СОЭ 8 мм/ч. Лейкоцитарная формула: п. 4%, с. 61%, э. 1%, б. 1%, лимф. 25%, мон. 8%. Глюкоза крови 3,9 мМ/л. Протеинограмма, печеночные пробы, коагулограмма без особенностей, креатинин, мочевина крови в норме. Анализ мочи по Зимницкому: гипо-, изостенурия. Общий анализ мочи: относительная плотность 1001, реакция щелочная, эпителий плоский и лейкоциты — незначительное количество. Рентгенография органов грудной клетки: справа состояние после торакотомии. На протяжении обоих легких усиление легочного рисунка мелкоочагового типа, мелкоочаговая узелковая диссеминация. В верхних полях округлые участки просветления.

Больной был диагностирован гистиоцитоз Х (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена) с поражением легких, осложнившийся средней степени тяжести центральным несахарным диабетом в стадии декомпенсации. Женщина получила симптоматическую терапию — десмопрессин (минирин) по 100 мкг 3 раза в день. На 10-й день пребывания в стационаре ее выписали в удовлетворительном состоянии под диспансерное наблюдение гематолога и эндокринолога с рекомендациями обязательного постоянного приема десмопрессина.

Таким образом, диагноз гистиоцитоза Х был выставлен больной на основе данных рентгенографии легких, миеелограммы, послеоперационного гистологического заключения, а несахарного диабета — на основании полиурии, полдипсии, низкого удельного веса мочи, хорошей эффективности лечения десмопрессином. Обострение несахарного диабета было связано с неадекватной заместительной гормональной терапией (отсутствие на то время по месту жительства в сельской местности растворимых форм десмопрессина и дефицит минирина), а не рецидивом основного заболевания, на что указывают клинико-лабораторные данные.

Удивительным и значительным является тот факт, что, несмотря на задержку полового созревания, длительную дисменорею по типу олиго-, опсоменореи, проведенные ранее 3 курса полихимиотерапии и обучение гипоталамо-гипофизарной области, больная забеременела (1-я беременность) и в декабре 1999 г. путем кесаревого сечения родила доношенного здорового ребенка. Женщина была осведомлена о возможности спонтанного рецидива болезни, невозможности проведения лучевой или химиотерапии в случае сохранения беременности.

Данный случай является первым описанием, по крайней мере в Украине, благополучно разрешенной беременности у женщины, страдающей распространенной формой гистиоцитоза Х и несахарным диабетом, которая получила несколько курсов химиотерапии и лучевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдштейн В. Д., Борисова Н. К. // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палева, — М., 1990. — Т. 4. — С. 511—526.
2. Лазюк И. И., Борисевич Г. А., Сергеева А. А., Ратнер Т. П. // Новости лучевой диагностики. — 1998. — № 4. — С. 13—15.
3. Levin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. — Boston et al., 1994.
4. Zhu Hohg, Hu Da-xue. // Acta Cytol. — 2004. — N 2. — P. 278—280.

Поступила 24.07.06

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.272.03:616.379-008.64].015.4

А. С. Аметов, И. И. Кочергина, Е. П. Елизарова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИБИКОРА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным заболеванием в мире. Число больных СД непрерывно растет и в настоящее время превысило 200 млн, что составляет примерно 4% населения Земли. Большинство из них (85—90%) страдают СД 2-го типа, который развивается у лиц зрелого возраста. Хотя в последние годы появляются сообщения о возникновении СД 2-го типа у молодых людей и даже у детей с избыточной массой тела (МТ), в основном увеличивается количество больных в старших возрастных группах населения (65—80 лет). Таким образом, количество больных СД 2-го типа прогрессивно увеличивается с нарастанием МТ и возраста пациентов, что позволило считать распространенность диабета 2-го типа "неинфекционной эпидемией".

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999 г.), СД — это группа обменных заболеваний, проявляющихся гипергликемией и возникающих в результате нарушения секреции инсулина, его действия или обоих этих факторов.

СД 2-го типа чаще всего является составной частью так называемого метаболического синдрома, для которого характерны нарушение углеводного обмена, наличие ожирения, артериальной гипертонии и дислипидемии.

Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для СД осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функции различных органов и систем организма [13]. Аналогичные изменения наблюдаются уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе. Длительное скрытое течение СД 2-го типа приводит к тому, что диагностика во всех странах опаздывает в среднем на 7,5 года от начала заболевания, при этом примерно половина пациентов не знают о своем заболевании, не обращаются к врачу, не получают соответствующего лечения и имеют высокий риск необратимого развития сосудистых осложнений.

Макроангиопатии при СД 2-го типа характеризуются наличием артериальной гипертонии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии, диабетической гангрены, причем выраженность сердечно-сосудистой патологии на-

прямую коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена [11, 13].

Статистика показывает, что в связи с длительным бессимптомным течением СД 2-го у 50% пациентов различные диабетические осложнения выявляются уже в момент регистрации диагноза, сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в 2—5 раз чаще, чем у пациентов без СД, а 70—75% больных СД умирают от острых сердечно-сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда).

По данным широкомасштабного долгосрочного исследования СД 2-го типа UKPDS [27], проводившегося в 23 клинических центрах Великобритании в течение 20 лет, показано, что более 50% больных, в момент регистрации диагноза СД 2-го типа имеют диабетические осложнения. Макроангиопатии: артериальная гипертония выявлена 39%, ИБС, ишемическая болезнь головного мозга, инсульт — у 25—30%, инфаркт миокарда — у 8%, поражение сосудов ног, диабетическая стопа, гангрена — у 25% больных; микроангиопатии: ретинопатия, снижение зрения — у 55%, нефропатия — микроальбуминурия — у 30%, протеинурия — у 5—10% больных; нейропатия — у 15%.

Диабетические осложнения развиваются при декомпенсации СД, когда сахар крови длительное время остается повышенным. Они постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность.

Многоцентровые проспективные клинические исследования (UKPDS, DECODE, Kumamoto Study, Helsinki Policemen study и др.) убедительно показали значимость гипергликемии в развитии всех видов осложнений при СД 2-го типа. Так, хроническая гипергликемия и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше 7% (при норме 4—6%) повышают риска инфаркта миокарда в 4—5 раз.

Гипергликемия через 2 ч после еды более 10 ммоль/л увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза и более, независимо от уровня гликемии натощак.

С другой стороны, по данным URPS, снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению микрососудистых осложнений на 35%, ретинопатии — на 21%, нефропатии — на 33%, необходимости удаления катаракты — на 24%, всех заболеваний, связанных с СД, — на 12%, инфаркта миокарда — на 16%, любых причин смерти — на 7%, смерти по причине СД — на 25%.

В связи с вышеизложенным ясно, насколько важно добиваться хорошей компенсации СД для

улучшения качества жизни и профилактики развития диабетических осложнений.

Терапевтические цели при СД 2-го типа для уменьшения риска развития микро- и макрососудистых осложнений в соответствии с рекомендациями Федеральной целевой программы "Сахарный диабет" [3] и European Diabetes Policy Group (1998—1999) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, для профилактики прогрессирования атеросклероза и макрососудистых осложнений при СД 2-го типа важно не только компенсировать показатели углеводного и липидного обмена, но также добиваться нормализации АД и снижения МТ при ожирении.

Несмотря на огромный прогресс в лечении, применение новых групп сахарпонижающих препаратов (ССП) и их комбинаций, гиполипидемических и гипотензивных препаратов, компенсация СД 2-го типа, особенно в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, остается очень трудной задачей.

Не прекращаются научные исследования с целью создать лекарственные препараты, которые бы не просто устраняли симптомы СД, но и активно включались во внутриклеточные метаболические процессы. Эти препараты должны корректировать обмен веществ, воздействуя непосредственно на патогенез СД, снижать скорость прогрессирования атеросклероза, бороться с оксидативным стрессом, уменьшать явления инсулинрезистентности, снижать риск смертности и прогрессирования диабетических осложнений.

Цель настоящей публикации — познакомить широкий круг врачей (терапевтов, эндокринологов, диабетологов, кардиологов и др.) с новым отечественным метаболическим препаратом дибикор, который может восстанавливать обмен веществ в организме и положительно влиять как на СД, так и на сердечно-сосудистую патологию.

Препарат дибикор в таблетках разработан сотрудниками Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздравсоц-

развития РФ, Института биофизики Минздравсоцразвития РФ и Волгоградского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития РФ.

Действующим началом дибикора является таурин — жизненно необходимая сульфаминокислота, конечный продукт обмена серосодержащих аминокислот: метионина, цистеина, цистеинамина. Таурин — естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека. В растительном мире таурин не встречается.

Таурин был открыт Demarçay в 1838 г. Название его происходит от *Bos Taurus* — большой бык, из печени которого впервые был выделен таурин. В настоящее время во всех странах, в том числе и в России, применяется синтетический таурин.

Длительное время ученые не могли обнаружить, какую бы то ни было активность этого соединения. Дело в том, что пока клеточные процессы соответствуют нормальным биохимическим процессам, таурин никак не обнаруживает себя и не оказывает ни защитного, ни токсического действия. При возникновении патологии у таурина начинают появляться положительные эффекты, через которые это вещество воздействует на различные процессы на самых ранних этапах нарушений, предотвращая тем самым развитие болезни. Его называют антиоксидантом, осморегулятором, детоксицирующим препаратом, мембранным протектором, природным антагонистом кальция. В норме во многих клетках организма (в лейкоцитах, эритроцитах, печени, сердце, в некоторых отделах мозга, в сетчатке глаз) обнаруживаются очень высокие внутриклеточные концентрации таурина. Снижение содержания таурина на фоне развития патологических изменений приводит к нарушению функции органов.

Несмотря на то что таурин был открыт в XIX веке, бурный рост интереса к нему пришел на вторую половину XX столетия, когда в научной литературе

Таблица 1

Показатели компенсации СД 2-го типа, рекомендуемые для уменьшения риска развития поздних диабетических осложнений

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
<i>Характеристика углеводного обмена</i>			
HbA _{1c} , %	< 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак, ммоль/л:			
в плазме венозной крови	< 6,0	> 6,0	> 7,0
в капиллярной крови (самоконтроль)	< 5,5	> 5,5	> 6,0
Постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), ммоль/л:			
в плазме венозной крови	< 7,5	> 7,5	> 9,0
в капиллярной крови (самоконтроль)	< 7,5	> 7,5	> 9,0
<i>Характеристика липидного обмена</i>			
ОХС, ммоль/л	< 4,8	4,8—6,0	> 6,0
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,0—4,0	> 4,0
ХС ЛПВП, ммоль/л	> 1,2	1,0—1,2	< 1,0
ТГ, ммоль/л	< 1,7	1,7—2,2	> 2,2
<i>Характеристика контроля АД</i>			
АД, мм рт. ст.	< 130/80	< 130—140/80—85	> 140/85
<i>Характеристика МТ</i>			
Индекс МТ (кг/рост в м ²)	М < 25, Ж < 24	М < 27, Ж < 26	М > 27, Ж > 26

появилось невероятно большое количество работ, посвященных его действию. Было обнаружено благоприятное лечебное действие таурина при сердечно-сосудистых заболеваниях, гликозидных интоксикациях, гиперхолестеринемии, СД, заболеваниях печени, алкоголизме, цистозифброзе, эпилепсии, болезни Альцгеймера, пострадиационном поражении, ретинопатии [21, 28].

В нашей стране на основе таурина был создан широко известный препарат тауфон, давно и успешно применяемый в офтальмологии для лечения катаракты и ретинопатий различного генеза.

В последнее время обнаружены новые возможности этого удивительного соединения. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили выяснить особенности его действия на клеточном и субклеточном уровне.

Впервые сахаропонижающее действие таурина было продемонстрировано D. Askermann и H. A. Heisen [8]. В 1976 г. Г. А. Докшина и соавт. также выявили его инсулиноподобное действие — способность повышать поглощение глюкозы клетками (лейкоцитами) и увеличивать синтез гликогена в клетках печени диафрагмы крыс [4]. J. Maturo и E. S. Kulakowski [22] показали, что гипогликемирующий эффект таурина опосредуется через взаимодействие с рецептором к инсулину. В эксперименте было доказано, что таурин способен конкурентно связываться с субъединицей рецептора инсулина с мол. массой 138 000 Д. Связывание таурина с инсулиновым рецептором зависело от уровня рН, а инсулин мог замещать его. Антисыворотка к рецепторам инсулина предотвращала связывание инсулина и таурина.

Способность таурина снижать уровень сахара в крови продемонстрирована и в другой экспериментальной работе. Таурин в дозе 200 мг на 1 кг МТ, введенный перед нагрузкой глюкозой (400 мг на 1 кг МТ), уменьшал повышение уровня глюкозы в сыворотке крови и предотвращал увеличение содержания в крови иммунореактивного инсулина, при этом наблюдалось нарастание концентрации дезоксиглюкозы в скелетных мышцах и печени, а также 50% увеличение синтеза гликогена в печени. Способность таурина увеличивать потребление глюкозы клетками уменьшало инсулинрезистентность. Аналог таурина — гипотаурин действовал аналогично, тогда как β -аланин и карбоксилированные производные таурина были совершенно неэффективны [18]. Таурин снижал смертность и уровень гипергликемии у крыс в поздней стадии стрептозотоцинового диабета [14], повышал поглощение глюкозы диафрагмой крыс как в присутствии, так и в отсутствие инсулина и предотвращал гликозилирование белков [24].

В эксперименте было показано, что таурин действует на субклеточном уровне, изменяя превращение АТФ/АДФ, а также глюкозостимулированную секрецию инсулина, вероятно, путем влияния на кальциевые каналы, за счет повышения содержания ионов Ca^{2+} в митохондриях, изменения их метаболизма и повышения уровня АТФ/АДФ [17].

Интересные исследования проведены по изучению влияния таурина на формирование β -клеток

поджелудочной железы и развитие СД у мышей с генетической предрасположенностью к развитию аутоиммунного диабета 1-го типа (nonobese diabetic — NOD-mice). Мыши получали таурин с пищей на протяжении беременности и в последующем до манифестации СД. У мышей, получавших таурин пренатально, на 14-й день после рождения масса панкреатических островков была достоверно больше, чем в контроле. На 8-й неделе, на стадии инсулита, количество островков с инсулитом было наполовину меньше, а распространенность инсулина была на 90% меньше, чем в контроле. Продолжающееся лечение таурином привело к значительно более поздней манифестации СД, чем в контроле. Так, у мышей-самцов СД начинался в возрасте 38 нед (в контроле — в 30 нед), у самок — в 30 нед (в контроле — в 18 нед), причем у 20% леченных таурином мышей-самок СД не выявлялся и после 1 года наблюдения.

Таким образом, введение таурина приводило к достоверно лучшему, чем в контроле, неонатальному развитию островков поджелудочной железы, уменьшало явления инсулита и цитокинопосредованного апоптоза β -клеток, что значительно отдалало или предотвращало развитие СД у NOD-мышей.

У женщин с гестационным СД (ГСД) концентрация таурина в плазме крови была достоверно ниже, чем в контроле. Было замечено, что чем выше гипергликемия, тем ниже уровень таурина. Низкий уровень таурина сохранялся в дальнейшем в течение многих лет, даже на фоне восстановления орального глюкозотолерантного теста. Полагают, что таурин плазмы крови может служить маркером перенесенного ГСД и степени нарушения метаболизма глюкозы в течение последних беременностей у женщин с ГСД [25].

Количество таурина у здорового человека составляет примерно 1 г на 1 кг МТ. Известно, что сразу после родов концентрация таурина в молоке увеличивается в несколько раз, поэтому новорожденный получает большую дозу таурина с молоком матери. Учеными было установлено, что дети, находящиеся на искусственном вскармливании, страдают мышечной слабостью и недоразвитием нервной системы. Вследствие недостатка таурина в организме они отстают в росте и психическом развитии. Недостаток таурина в рационе беременной женщины может привести к нарушению "фетального программирования" поджелудочной железы плода, что увеличивает риск развития инсулинрезистентности и СД 2-го типа в последующей жизни ребенка [15].

Таким образом, достаточное обеспечение человека таурином в пренатальном периоде способствует нормальному развитию β -клеток, что может быть использовано для первичной профилактики СД 2-го типа.

Известно, что главной причиной развития диабетических осложнений является гипергликемия и глюкозотоксичность. Высокая гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток и истощению запасов внутриклеточного таурина, который обладает антиоксидантными

ми свойствами. Наиболее тяжелыми осложнениями СД 2-го типа являются поражения сердца и сосудов. Научные исследования последних лет доказали, что диабетическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда и миокардиодистрофия развиваются под влиянием ангиотензина II и реализуются через увеличение экспрессии 2-го типа рецепторов к ангиотензину (АТ2) на кардиомиоцитах и ускорение апоптоза. Таурин, уменьшая количества АТ2-рецепторов, предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, что было доказано в эксперименте [20], и защищает сердце от развития гипертрофии и миокардиодистрофии.

Многочисленные научные исследования последних лет показали антиоксидантный и осморегулирующий эффект таурина, играющий важную роль в профилактике прогрессирования атеросклероза и диабетических ангиопатий. Таурин влияет непосредственно на антиоксидантную систему клетки и способствует удалению супероксидных радикалов за счет образования N-хлортаурина [16, 29]. Хлортаурин обладает очень высокой активностью в ингибировании образования супероксидных радикалов [23, 30]. Воздействуя на процессы фосфорилирования, он способствует снижению продукции фактора некроза опухоли α (ФНО α), синтеза NO в макрофагах и образования пероксинитрита [26]. Кроме того, таурин ингибирует синтез активных молекул перекисей и супероксидных анионов, образующихся под влиянием гомоцистеина, а также отменяет блокирующий эффект гипергомоцистеинемии на активность Ca^{2+} -АТФазы и образование супероксиддисмутазы [12], что значительно уменьшает выраженность окислительного стресса и повреждение тканей.

Таким образом, таурин показан для коррекции метаболических нарушений и профилактики диабетических осложнений в комплексной терапии больных СД 2-го типа с сердечно-сосудистой патологией.

Лечение дибикором СД 2-го типа

Лечение больных СД естественными метаболитами всегда привлекало врачей, так как эти вещества не являются чужеродными в обмене вещества человека и могут оказывать влияние непосредственно на патогенетические процессы, улучшая течение заболевания и уменьшая развитие осложнений.

Быстрый и значительный сахарпонижающий эффект дибикора проявляется только при очень высоких дозах (200–500 мг/кг). При тех концентрациях, которые рекомендованы для больных, снижение уровня глюкозы в крови происходит постепенно и становится статистически достоверным в течение 2 нед. Опыт показывает, что эффекты дибикора исчезают очень быстро — через 2 нед, поэтому пациентам, которым препарат помог, следует рекомендовать принимать его длительно, как и другие парентеральные ССП (ПССП). Со временем можно попытаться снизить дозу в 1,5–2 раза. Особенно перспективно применение дибикора у больных с впервые выявленным СД 2-го типа в пе-

риод компенсации на диете, а также у пациентов, у которых обычная сахарпонижающая терапия не приводит к улучшению состояния.

Исследование действия дибикора при СД

Разработанный в нашей стране препарат дибикор в таблетках по 250 и 500 мг прошел широкие клинические исследования во многих институтах и клиниках.

В качестве антидиабетического средства препарат изучался в Институте диабета ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий на кафедре эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, в Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, в Московском городском эндокринологическом диспансере, на кафедре эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, в Диабетическом центре № 4 Санкт-Петербурга, в эндокринологическом отделении областной больницы Ростова-на-Дону, на кафедре эндокринологии Новосибирского государственного медицинского университета, в эндокринологическом отделении городской клинической больницы № 40 Екатеринбургa, а также с участием эндокринологов из других городов России. В общей сложности обследовано около 400 больных СД [1].

В исследовании участвовали пациенты с СД 1-го и 2-го типа обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет. Дибикор применяли в суточной дозе 1 г перорально (по 0,5 г 2 раза) в сочетании с другими ССП (инсулином или ПССП), а также в качестве монотерапии у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Длительность лечения составила от 1 до 6 мес.

Влияние дибикора на углеводный обмен

Дибикор с высокой достоверностью снижает тощаковую и постпрандиальную гипергликемию, а также уровень HbA_{1c} .

По результатам исследования, проведенного в 5 медицинских центрах, через 3 мес лечения дибикором уровень сахара крови натощак снижался с 7,98 до 6,94 ммоль/л; через 2 ч после еды — с 10,27 до 8,15 ммоль/л; HbA_{1c} — с 8,34 до 7,43%. При этом большинство больных с СД 2-го типа отметили улучшение общего состояния, исчезновение сухости во рту, уменьшение жажды, прекращение кожного и генитального зуда, уменьшения боли в ногах и области сердца, повышение работоспособности. Побочные эффекты препарата и аллергические реакции не отмечены.

При монотерапии дибикором вновь выявленному СД 2-го типа 20–30% пациентов достигали компенсации углеводного обмена — нормогликемии и аглюкозурии. Остальные были переведены на комбинацию дибикора с ССП. У ряда больных, изначально получавших комбинированную терапию ССП с дибикором, через 3 мес лечения наблюдалось достоверное снижение HbA_{1c} , гликемии натощак и через 2 ч после еды. У некоторых пациентов удалось снизить дозу ССП. У пациентов с СД 1-го

Таблица 2

Динамика агрегации, деформируемости и суммарного поверхностного заряда эритроцитов при терапии дибикором (Кажновский И. М., Королева Е. В. [6]).

Группа обследованных	Скорость агрегации, ед. экстинкции/мин	Индекс деформируемости	Суммарный поверхностный заряд, число S107
Больные:			
до лечения	1,51 ± 0,07	26,7 ± 1,2	1,57 ± 0,06
после лечения	1,36 ± 0,04*	32,4 ± 1,1*	1,69 ± 0,05*
Здоровые	1,01 ± 0,02	50,0 ± 0,9	1,81 ± 0,03

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,01$.

типа на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении дибикора отмечалось снижение потребности в инсулине на 2—17 ЕД/сут [1].

После 1 мес терапии дибикором положительно изменялся гликемический профиль, достоверно снижалась среднесуточная амплитуда гликемических колебаний с $3,78 \pm 0,48$ до $2,81 \pm 0,026$ ммоль/л при СД 1-го типа и с $5,16 \pm 0,88$ до $3,72 \pm 0,81$ ммоль/л при СД 2-го типа.

Влияние дибикора на липидный обмен

Лечение дибикором наряду с улучшением углеводного обмена приводило к улучшению показателей липидного обмена: достоверно снижался уровень холестерина (ХС) и повышался ХСЛПВП. Наблюдалась тенденция к снижению триглицеридов (ТГ) и ХСЛПНП. По данным одного из центров уровень ТГ у пациентов уменьшился на 34%.

Влияние дибикора на инсулинрезистентность

В основе развития СД 2-го типа лежит инсулинрезистентность, которой страдает 75—80% больных. Успешное лечение СД 2-го типа невозможно без уменьшения инсулинрезистентности.

У пациентов с СД 2-го типа снижение гликемии и HbA_{1c} под влиянием дибикора сочеталось с уменьшением инсулинрезистентности, определенной по индексу НОМА, на 20% (РМАПО), на 28,7% (Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы) и на 35% (городская клиническая больница № 40 Екатеринбурга). При этом, чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее была положительная динамика.

Влияние дибикора на осложнения СД и состояние клеточных мембран

Кроме гипергликемии, немаловажным фактором в развитии осложнений СД является нарушение обмена серосодержащих соединений. К ним относятся метионин, цистеин, гомоцистеин, таурин и др. В настоящее время считается, что именно гомоцистеин ведет к драматическим событиям, которые разворачиваются внутри сосудистого русла. Меняются адгезивные свойства тромбоцитов, повреждаются эндотелий. Все эти эффекты гомоцистеина усиливают атерогенные процессы, происхо-

дящие на фоне изменения общего обмена веществ. Таурин, обладая антиоксидантными свойствами, блокирует окислительный стресс, вызванный гомоцистеином.

Влияние препарата на состояние клеточных мембран оценивали по известным маркерам: агрегации эритроцитов, их деформируемости и суммарному поверхностному заряду. После компенсации углеводного обмена (в среднем к концу 3-й недели) отмечалась достоверная положительная динамика (табл. 2).

Как видно из табл. 2, после лечения скорость агрегации эритроцитов достоверно снижалась, значительно повышался их индекс деформируемости и возрастал суммарный поверхностный заряд. Спустя 3—6 мес после начала лечения дибикором показатели состояния мембран эритроцитов продолжали улучшаться. Препарат оказывал мембраностабилизирующее действие, как при декомпенсации, так и на фоне стойкой компенсации гликемии, т. е. не за счет опосредованного метаболического эффекта [6]. Длительное лечение дибикором (6 мес) улучшало периферический кровоток (по данным реовазографии) и микроциркуляторный кровоток глаза (качественные данные биомикроскопии конъюнктивы глаза).

Применение дибикора в течение 3 мес в комплексной терапии больных СД 1-го и 2-го типа, наряду со статистически значимым снижением гликемии и HbA_{1c} , приводило к улучшению состояния клеточных мембран. Наблюдалась нормализация содержания основных фосфолипидов мембраны эритроцитов и восстановление ее жидкости при обоих типах СД [7]. В частности, снижалось до нормальных значений отношение ХС к фосфолипидам (ХС/ФЛ), фосфатидилэтаноламина к фосфатидилхолину (ФЭ/ФХ) (табл. 3), что подтверждается и другими исследованиями [19].

Влияние дибикора на динамику МТ и АД

СД 2-го типа очень часто сочетается с артериальной гипертензией, которая вносит весомый вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений. Как показало исследование UKPDS, нормализация АД при СД 2-го типа крайне важна для предотвращения фатальных инфарктов и инсультов и снижения смертности.

Недавние исследования, проведенные в Центре диабета Самары и Эндокринологическом центре Санкт-Петербурга, подтвердили, что метаболическая терапия дибикором ведет к нормализации АД и тенденции к снижению МТ (табл. 4).

Таблица 3

Влияние дибикора на отношение ХС/ФЛ и ФЭ/ФХ в мембране эритроцитов больных СД

Группа обследованных	ХС/ФЛ		ФЭ/ФХ	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
СД 1-го типа	2,05 ± 0,20	1,03 ± 0,30*	1,58 ± 0,29	0,78 ± 0,38*
СД 2-го типа	2,44 ± 0,30	1,20 ± 0,20*	1,32 ± 0,31	0,86 ± 0,33*
Контроль	от 0,7 до 1,5		1,1 ± 0,21	

Таблица 4

Показатели МТ, систолического АД и пульса

Больные СД, получающие дибикор (n = 30)	МТ, кг	Систолическое АД, мм рт. ст.	Пульс в 1 мин
До лечения (1)	71,4 ± 1,42	153,4 ± 3,42	79,6 ± 0,87
После лечения (2)	69,1 ± 1,73	136,7 ± 3,08	76,7 ± 1,01
p_{1-2}	> 0,05	< 0,001	< 0,01

Как видно из табл. 4, под влиянием дибикора у больных СД отмечалось достоверное снижение АД и урежение пульса в пределах физиологической нормы. Эффект развивался постепенно, так как сам дибикор не является гипотензивным средством. По-видимому, медленное, но стойкое улучшение АД является результатом глубоких изменений на уровне клеточной мембраны и влияния на внутриклеточный кальций.

Влияние дибикора на сердечно-сосудистую систему

СД 2-го типа неразрывно связан с сердечно-сосудистой патологией. Нарушения углеводного и липидного обмена, инсулинрезистентность, ожирение, приводят к ускоренному развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, миокардиодистрофии, хронической сердечной недостаточности (ХСН). 70—75% больных СД 2-го типа умирают от сердечно-сосудистой патологии: острого инфаркта миокарда, инсульта, ХСН, острой сердечной-сосудистой недостаточности.

Второе показание к применению препарата дибикор — ХСН. Очень важно, что препарат, обладающий сахарпонижающим свойством, имеет и кардиопротекторное действие. При ХСН дибикор улучшает показатели сократимости миокарда и гемодинамику. На фоне его приема исчезает одышка. Больные отмечают прилив сил, повышение работоспособности и исчезновение боли в области сердца [5]. Дибикор понижает повышенное АД. С другой стороны, у больных с низкими показателями АД при тяжелой недостаточности кровообращения препарат несколько повышает АД, увеличивая пульсовое давление. Применение препарата при юношеской гипертензии приводило к нормализации суточного ритма давления.

По данным велоэргометрии во всех группах больных с ХСН I, II и III стадии дибикор увеличивал толерантность к физической нагрузке по объему выполненной работы на 25—29,4% ($p < 0,05$), по

пороговой мощности — на 22,8—24,1% ($p < 0,05$). При этом у некоторых больных при длительном применении дибикора наблюдалось снижение АД при велоэргометрии на 5 мм рт. ст. У некоторых больных уменьшалась стадия ХСН.

Применение дибикора при ХСН на фоне традиционной терапии приводило к улучшению биохимических показателей: концентрация калия в плазме увеличилась в среднем на 3,2%, кальция — на 10,7%, одновременно наблюдалось уменьшение натрия на 3,8% и креатинина на 2,5%.

Отмечалось положительное влияние месячного курса лечения дибикором на объем и сократимость миокарда. У больных с кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией ударный объем в среднем увеличивался на 10,6%, фракция выброса — на 12,08%, сердечный индекс — на 10%. По ЭКГ и данным холтеровского мониторирования наблюдалось уменьшение тахикардии и количества экстрасистол. Одновременно отмечалось уменьшение отеков и размеров печени, улучшение углеводного и липидного обмена. Дибикор усиливал действие сердечных гликозидов, что позволяло снизить их дозировку, а также обладал детоксицирующим действием и устранял гликозидную интоксикацию и нежелательные побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов, β -блокаторов и других препаратов [2].

Таким образом, применение дибикора в сочетанной терапии при СД и ХСН приводит к нормализации углеводного и жирового обмена, что улучшает состояние больных.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами заслуживает особого внимания, так как препарат зачастую проявляет себя как антидот и способен устранить интоксикацию сердечными гликозидами (аритмию, тошноту, рвоту), снять отрицательное инотропное и хронотропное действие β -блокаторов, устранить интоксикацию катехоламинами, адриамицином.

Противовоспалительный эффект дибикора

На базе ФГУ Российский центр хирургической гастроэнтерологии (Краснодар) изучали эффект дибикора у 20 больных с СД 2-го типа и сопутствующим хроническим панкреатитом с сохраненной (7 человек) и умеренно выраженной (13 человек) внешнесекреторной недостаточностью в стадии неполной ремиссии. Пациентам назначали щадящую диету, ферментотерапию (креон или мезим форте по 10 000 ед.). Дибикор назначали в ка-

Таблица 5

Динамика биохимических и клинических показателей крови до и после включения в комплекс лечебных мероприятий дибикора (n = 20, M ± m)

Показатель	До назначения препарата	Через 1 мес	Через 2 мес	Норма
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	13,7 ± 1,9	8,7 ± 1,1*	6,2 ± 0,8*	3,3—5,5
ТГ, ммоль/л	2,5 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,2*	До 1,7
ХС, ммоль/л	7,1 ± 0,9	6,2 ± 0,3	4,1 ± 0,5*	3,9—5,2
Амилаза крови, г/л в час	35,3 ± 3,9	30,8 ± 6,2	26,9 ± 1,2*	До 36
Амилаза крови, г/л в час	220,5 ± 30,3	150,7 ± 20,0	52,4 ± 6,7**	До 180

Примечание. $p < 0,05$ (по критерию Стьюдента) по сравнению с 1-й колонкой (*) и со 2-й (**).

честве монотерапии (без ПССП) 6 больным с впервые выявленным СД, а также 4 больным с легкой формой заболевания. Результаты данной работы представлены в табл. 5.

Уровень ТГ до терапии дибикором был значительно выше нормы. В процессе лечения он уменьшился на 34%. Большое падение активности амилазы, являющейся индикатором воспалительных процессов поджелудочной железы, свидетельствует о противовоспалительном эффекте дибикора при лечении хронического панкреатита у больных СД.

Влияние дибикора на полинейропатию

В Эндокринологическом диспансере Департамента здравоохранения Москвы изучали действие дибикора двойным слепым плацебо-контролируемым методом у 30 пациентов с СД и болевой формой полинейропатии. Пациенты принимали дибикор по 1 таблетке (0,25 г) 3 раза в сутки в течение 2 мес (15 человек) или плацебо (15 человек). У больных, получавших дибикор, не было ухудшения течения заболевания по сравнению с плацебо, что говорит о безопасности препарата. Практически по всем показателям аналоговой шкалы боли при приеме как дибикора, так и плацебо были положительные сдвиги, а по вибрационной чувствительности наблюдалось достоверное улучшение при приеме дибикора по сравнению с плацебо ($p < 0,05$).

Влияние таурина на развитие катаракты и ретинопатии

Диабетическая ретинопатия является тяжелым микрососудистым осложнением СД, приводящим к снижению зрения, кровоизлияниям, отслойке сетчатки и слепоте. Второй причиной снижения зрения при СД является ускоренное развитие катаракты при некомпенсированном СД.

Сравнительное исследование хрусталиков глаз, полученных при экстракции по поводу сенильной и диабетической катаракты, показало прогрессирование снижения содержания общего белка и таурина в хрусталике глаза, которое зависело от стадии развития катаракты, а не от возраста больного. Считают, что катаракта развивается в хрусталике глаза за счет нарушения синтеза и транспорта белка и аминокислот (таурина) через клеточную мембрану [9]. Известно, положительное влияние таурина на состояние хрусталика и сетчатки. Отечественный препарат тауфон на основе таурина давно и успешно применяется в офтальмологии. Возможно, что дополнительные исследования с учетом уже полученных результатов покажут эффективность дибикора (таурин) для лечения диабетической ретинопатии и катаракты, так как обнаружено, что препарат способствует улучшению обменных процессов в хрусталике и сетчатке при длительном применении. Как уже было сказано выше, терапия дибикором в течение примерно 6 мес улучшает микроциркуляцию в сосудах конъюнктивы [6].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы и результатов клинических исследований указывает на то, что применение дибикора в комплексной терапии СД 2-го типа может способствовать улучшению гликемического контроля и профилактике микро- и макрососудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние дибикора на обмен веществ при сахарном диабете типа 1-го и 2-го типа. М., 2006.
2. Глузкер А. А. Таурин в комплексном лечении больных с недостаточностью кровообращения IIА стадии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа "Сахарный диабет": Метод. рекомендации. — М., 2002. — С. 88.
4. Докишина Г. А., Силаева Т. Ю., Ярцев Е. И. // Вопр. мед. химии. — 1976. — Т. 22. — С. 503—507.
5. Заволовская Л. И., Елизарова Е. П., Орлов В. А. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1995. — Т. 58, № 6. — С. 29—32.
6. Кахновский И. М., Королева Е. В., Захарченко В. Н., Ларионов С. М. // Клин. фармакол. и тер. — 1997. — № 6. — С. 3.
7. Недосугова Л. В., Елизарова Е. П., Балаболкин М. И. // Лечащий врач. — 2004. — № 6. — С. 20—21.
8. Ackermann D., Hensen H. A. // J. Physiol Chem. — 1935. — Vol. 235. — P. 115—121.
9. Anthrayose C. V., Shashidhar S. // Indian Physiol. Pharmacol. — 2004. — Vol. 48, N 3. — P. 357—360.
10. Arany E., Strutt B., Romanus P. et al. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47, N 10. — P. 1831—1837.
11. Campbell I. W. // Br. J. Cardiol. — 2000. — Vol. — P. 625—631.
12. Chang L., Xu J., Yu F. et al. // Amino Acids. — 2004. — Vol. 27. — P. 37—48.
13. DCCT Research Group // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 195—203.
14. Di Leo M. A., Santini S. A., Silveri N. G. et al. // Amino Acids. — 2004. — Vol. 27, N 2. — P. 187—191.
15. Franconi F., Di Leo M. A., Bennardini F., Ghirlanda G. // Neurochem. Res. — 2004. — Vol. 29, N 1. — P. 143—150.
16. Grisham M. B., Jefferson M., Melton D. F. et al. // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259. — P. 10404—10413.
17. Han J., Bae J. H., Kim S. Y. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 287, N 5. — P. E1008—E1018.
18. Kulakowski E. C., Maturo J. // Biochem. Pharmacol. — 1984. — Vol. 33, N 18. — P. 2835—2838.
19. Labrousse S., Freyburger G., Gin H. et al. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 57—71.
20. Li C., Cao L., Zeng Q. et al. // Cardiovasc. Drugs Ther. — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 105—112.
21. Malone J. I., Lowitt S., Cook W. R. // Pediatr. Res. — 1990; — Vol. 27. — P. 293—296.
22. Maturo J., Kulakowski E. C. // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, N 19. — P. 3755—3760.
23. Michalk D. V., Wingensfeld P., Licht C. H. // Amino Acids. — 1997. — Vol. 13. — P. 337—346.
24. Nandhini A. T., Thirunavukkarasu V., Anuradha C. V. // Acta Physiol. Scand. — 2004. — Vol. 181, N 3. — P. 297—303.
25. Seghieri G., Tesi F., Bianchi L. et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 76, N 2. — P. 187—192.
26. Song Y. S., Rosenfeld M. E. // J. Med. Food. — 2004. — Vol. 7, N 2. — P. 229—234.
27. UKPDS Group. // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 321, — P. 405—413.
28. van Gelder N. M. // Prog. Clin. Biol. Res. — 1990, — Vol. 351. — P. 1—20.
29. Weiss S. I., Klein R., Slivka A. et al. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 70. — P. 598—607.
30. Wu QD., Wang J. H., Fennessy F. et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. C1229—C1238.

Поступила 30.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-02:615.849.1+ 615.277.3].03:617.51/53-006.04

А. Л. Сыркин, И. В. Куприна, М. Г. Полтавская, Т. Я. Стручкова, А. В. Пивник

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ НА ФУНКЦИЮ И СТРУКТУРУ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

К поражениям щитовидной железы (ЩЖ) после лучевой и химиотерапии относят опухоли ЩЖ и тиреоидит, протекающие с нарушением ее функции, а также вторичный гипотиреоз вследствие поражения гипофизарной области. Здесь и далее мы будем использовать термин химиолучевая терапия, так как в лечении злокачественных новообразований чаще всего применяются схемы, включающие как лучевое воздействие, так и лечение лекарствами, и выделить влияние каждой из этих составляющих в отдельности практически невозможно.

К настоящему времени установлено, что развитие злокачественного процесса в организме может сопровождаться нарушением тиреоидного статуса, но именно последующая химиолучевая терапия вызывает значительные функциональные изменения в гипофизарно-тиреоидной системе и в структуре самой щитовидной железы [5, 43, 50].

Сейчас все больные лимфогранулематозом (ЛГМ) в ходе комплексного лечения подвергаются дистанционной гамма-терапии и полихимиотерапии. При проведении дистанционной гамма-терапии на регионарные лимфоузлы шеи в зону облучения попадает и ЩЖ. Несмотря на защитные блоки, которые используют у всех больных ЛГМ, облучение ЩЖ может достигать 50% и более от общей очаговой дозы. В результате прямого цитостатического воздействия облучения на тиреоциты и сосуды ЩЖ возникают нарушения в ее структуре, влекущие за собой соответствующие функциональные сдвиги. Патология ЩЖ после химиолучевой терапии наиболее подробно освещена в литературе именно в связи с лечением ЛГМ (болезнь Ходжкина) [13, 15, 41].

В патогенезе дисфункции ЩЖ различают 3 механизма: сосудистые нарушения, патологию паренхимы железы и аутоиммунные процессы. К сосудистым нарушениям относят снижение кровотока через сосуды ЩЖ и нарушения проницаемости сосудистой стенки для ТТГ, Т₃ и Т₄. Имеются данные о возникновении функциональных нарушений ЩЖ на фоне атрофической формы хронического аутоиммунного тиреоидита, появляющегося обычно в отдаленные сроки после химиолучевой терапии. Развитие пострадиационного тиреоидита некоторые авторы связывают с цитостатическим воздействием облучения на ткань ЩЖ и наличием дефектов в системе HLA [1].

В отдельных работах указывается на наличие патологии сосудов у больных после облучения. Выявляется десквамация эндотелия сосудов, нарушение его барьерной функции, облитерация приносящих артериол с развитием локальных очагов не-

роза паренхимы ЩЖ. В отечественной и зарубежной литературе нет данных о распространенности тех или иных изменений со стороны сосудов и возможных механизмах их развития [2, 9, 67].

В большинстве работ, содержащих сведения о морфологических изменениях в ЩЖ после химиолучевой терапии, отмечается высокая вероятность возникновения деструктивных процессов в ткани ЩЖ. Микроскопически определяется уменьшение в размерах фолликул, особенно в ткани ЩЖ, получившей большую дозу облучения. Железистый эпителий уплощается и постепенно отмирает, ядра тиреоцитов становятся пикнотичными. Коллоид приобретает неравномерную окраску. Кроме того, имеет место слушивание тиреоцитов в просвет фолликулов [17, 25, 29].

Восстановительные процессы проявляются почти одновременно с деструктивными, сначала они выражены намного слабее деструктивных, но затем проявляются все заметнее. В поздние сроки (через полгода и более) деструктивные процессы ослабевают и уступают место склеротическим и гиперпластическим [11, 27, 40].

По данным литературы, постлучевой фиброз ткани ЩЖ-довольно частое явление (до 66% случаев). Если фиброзу подвергается вся ткань ЩЖ, у больных развивается гипотиреоз. Однако не у всех пациентов с деструктивными и склерозирующими процессами в ткани ЩЖ возникает гипотиреоз, что объясняется увеличением функциональной активности участков относительно здоровой ткани [6, 21, 53, 64].

Наиболее частым осложнением химиолучевой терапии области головы и шеи является гипотиреоз. Данные по его распространенности сильно различаются в зависимости от таких факторов, как возраст и пол больных, тип опухоли, объем терапевтического вмешательства. Изучив большинство отечественных и зарубежных литературных источников, можно сказать, что распространенность гипотиреоза после лучевой терапии области головы и шеи варьирует от 6 до 65%, по данным разных авторов — от 2 до 82% в зависимости от вида лечения [18, 23, 34, 37, 48, 59].

Многие авторы отмечают большую вероятность развития гипотиреоза в ранние сроки после терапии (до 5 лет) [4, 31, 56].

Различают первичный и вторичный гипотиреоз: при первичном гипотиреозе поражается сама ЩЖ, а при вторичном дисфункция ЩЖ обусловлена патологией гипофиза. По данным литературы, первичный гипотиреоз встречается в 99% случаев, а

вторичный — в 1%. В работах, посвященных развитию гипотиреоза как осложнения химиолучевой терапии, отсутствует анализ вероятности возникновения гипотиреоза различного патогенеза (первичного или вторичного). Вторичный гипотиреоз развивается после лучевой терапии злокачественных опухолей мозга и носоглотки и воздействия на области гипоталамуса и гипофиза дозами, превышающими 40—50 Гр [19, 52].

Вторичный гипотиреоз возникает в связи с поражением гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к нарушению синтеза ТТГ. В отечественной и зарубежной литературе нет данных о механизмах изменений в гипоталамо-гипофизарной системе, приводящих к дисфункции ЩЖ [3, 46]. Однако известно, что выраженность симптомов гипотиреоза и скорость их развития зависят от очаговой дозы, которую получит ЩЖ, применения полихимиотерапии и индивидуальных особенностей больного [12, 24, 65].

Многие авторы после химиолучевой терапии выделяют больных с субклиническим гипотиреозом. В разных работах отмечается различное соотношение больных с манифестным и субклиническим гипотиреозом [47, 57, 63].

В зарубежной литературе представлены данные о времени возникновения гипотиреоза после облучения области головы и шеи. Так, в проспективном исследовании R. Tell и соавт. наблюдали 391 человека после лучевой терапии. 83 пациента выбыли из исследования по разным причинам, в оставшейся выборке наблюдение длилось в среднем 4,2 года (от 3 мес до 10,9 года). Было показано, что в среднем нарушения функции ЩЖ развиваются через 1,8 года (от 2 мес до 8,1 года), через 5 и 10 лет риск возникновения гипотиреоза составляет 20 и 27% соответственно [73]. В. А. Jereczek—Fossa и соавт. в своей работе отмечают, что в 20—30% случаев после облучения области шеи появляются патологии ЩЖ и прежде всего гипотиреоз. Выявлена зависимость частоты возникновения гипотиреоза от дозы радиации и объема облученной части ЩЖ. Связь с такими факторами, как характер сопутствующей химиотерапии и заместительной гормональной терапии не обнаружена. В работе также показано, что частота возникновения осложнений лучевой терапии зависит от техники последней. Применение современных методов облучения (использование объемной картины, полученной на КТ или МРТ, при проведении лучевой терапии, особенно в стереотактической хирургии, методов модуляции доз и режима излучения) приводило к значительно лучшим результатам [38].

В исследовании E. Yoden и соавт. принимали участие 169 пациентов, получавших лучевую терапию области шеи. Дозы облучения у этих больных составляли не менее 10 Гр. В ходе работы были получены данные о возникновении субклинического гипотиреоза в 33 (19,5%) случаях. Кроме того, в этой работе выявлены факторы риска развития дисфункции ЩЖ, к которым относятся: доза облучения на единицу ее объема (значимыми для развития субклинического гипотиреоза указываются дозы облучения начиная с 10 Гр, в других работах отмечается доза более 30 Гр), площадь облучения,

пол, возраст, степень тяжести заболевания, по поводу которого проводилась лучевая и комбинированная терапия и ее характер [79].

M. Auguste и соавт. в своей работе отмечают, что у 14,3% больных развился гипотиреоз после лучевой терапии рака области шеи [8].

По данным зарубежной и отечественной литературы атрофия ЩЖ разной степени определяется почти у 90% больных ЛГМ, получивших лучевую терапию. Постлучевой фиброз тиреоцитов является главным патогенетическим фактором возникновения первичного гипотиреоза. У большинства больных ЛГМ формируется стойкий гипотиреоз, требующий постоянной заместительной гормонотерапии [14, 58, 70, 71].

S. Hancock и соавт. описывают динамику развития гипотиреоза у 38 больных ЛГМ после лучевого лечения в зависимости от возраста. Все пациенты в ходе дистанционной гамма-терапии на область шеи получали облучение в дозе 25 Гр. Через 1—3 года наблюдения у больных в возрасте 10—18 лет наблюдался стойкий манифестный гипотиреоз, тогда как у больных в возрасте 35—50 лет имело место и эутиреоидное состояние. Однако в этой же работе авторы подчеркивают, что все пациенты, облученные дозой более 30 Гр, через 1—3 года имели стойкий гипотиреоз [32, 33].

A. Iles и соавт. обследовали больных ЛГМ, которым назначалась дистантная радиотерапия. Анализировали прежде всего функцию ЩЖ. В исследовании участвовал 151 пациент с полной ремиссией ЛГМ на протяжении года и более. В результате в скором времени 26 человек имели субклинический гипотиреоз (в основном, у пациентов с ремиссией сроком 6 лет и более), у 2 был выявлен гипертиреоз. В большинстве случаев дисфункции ЩЖ возникала после лучевой терапии области шеи. Наличие аутоантител к ЩЖ обнаружено в 28 случаях, в 27 (96%) из них отмечался тиреоидит. Не найдено зависимости вероятность развития тиреоидита от варианта лучевой терапии, которой подвергались больные [36].

A. Bethgem и соавт. опубликовали результаты исследования функции ЩЖ у 382 больных ЛГМ до и после проведения химиолучевой терапии. 14 обследованных (0,5%) до лечения страдали гипотиреозом той или иной степени тяжести. После химиолучевой терапии авторы выявили эутиреоидное состояние лишь у 89 (24%) человек и клинически выраженный гипотиреоз у 293 (76%) человек [10].

K. M. Greven и соавт. при обследовании 35 больных с III стадией ЛГМ после облучения диагностировали гипотиреоз у 28 (80%) человек. Через 2 нед после завершения курса химиотерапии гипотиреоз наблюдался лишь у 24 (68%) человек. Авторы подчеркивают, что химиотерапия способствовала нормализации функционального состояния ЩЖ [29].

E. J. Kumpulainen и соавт. исследовали последствия лучевой терапии рака гортани. У 17 (24%) из 72 (65 мужчин и 7 женщин) пациентов четко выявлялись признаки гипотиреоза, в основном в тех случаях, когда площадь облучения была более 7 см². Кроме того, в качестве факторов риска рас-

смаивались возраст, длительность и интенсивность облучения [44].

В ряде работ (Tarnowska С. и др.; Mozolewski Е. и соавт.; Smolarg К. и соавт.) сравнивали осложнения, возникшие у пациентов после лучевого и оперативного лечения рака гортани, а также их комбинации. С. Tarnowska и соавт. рассматривали 3 группы больных раком гортани: 1) после хирургического вмешательства — 31 больной; 2) после комбинированного лечения (операция и лучевая терапия в дозах 54—70 Гр) — 44 пациента; 3) после лучевой терапии в дозах 64—70 Гр — 7 человек. Авторы изучали сохранность функции ЩЖ после лечения, оценивая ее по концентрации в сыворотке гормонов — ТТГ, свободных фракций T_4 и T_3 . Обследование проводилось 5 раз: в 1-й месяц, между 1—6-м, 6—12-м, 12—24-м месяцами и после 24 мес. Наибольший период наблюдения составил 8 лет. В результате после хирургического лечения гипотиреоз наблюдался в 6% случаев, в основном субклинический и в ближайший период (до 1 мес). После комбинированного лечения и лучевой терапии дисфункция ЩЖ развивается значительно чаще, ген после хирургического лечения, и встречается в 27% случаев, кроме того, повышается вероятность возникновения гипотиреоза и в более отдаленные сроки после лечения. В работах других авторов подтверждаются данные по частоте возникновения гипотиреоза в этих группах больных, т. е. после лучевой терапии гипотиреоз более выражен и чаще встречается [67, 72, 75, 78].

Н. Joensuu и J. Viikari анализировали влияние радиотерапии рака молочной железы на функцию ЩЖ, при условии регионального облучения у 6% пациентов выявлялась гиподисфункция [39].

В ряде работ говорится о том, что химиотерапия приводит к нормализации функции ЩЖ, подвергшейся лучевой терапии. Следует отметить, что механизм действия химиопрепаратов на ЩЖ до сих пор не изучен. По данным разных авторов в 30—77% случаев после лучевой терапии развивается стойкий гипотиреоз без нормализации функции ЩЖ после химиотерапии. В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные работы по изучению влияния отдельных препаратов или схем химиотерапии на гипофизарно-тиреоидную систему больных со злокачественными новообразованиями в зависимости от возраста, пола и дозы облучения, которые содержат противоречивые данные [7, 45, 61].

А. Kuten и соавт. определяли тиреоидный статус у 117 больных ЛГМ, проходивших курс полихимиотерапии. Незначительное повышение концентрации тиреоидных гормонов в плазме с нормализацией их уровня после окончания лечения выявлено лишь у одного больного. У 12 (14%) пациентов, получавших химиотерапию, выявлен манифестный гипертиреоз. 9 больных параллельно с полихимиотерапией принимали тиреостатические препараты с хорошим эффектом. Трём пациентам выполнено субтотальная резекция ЩЖ. В этой работе авторы предполагают стимулирующее влияние полихимиотерапии на гипофизарно-тиреоидную систему больных ЛГМ [45].

Гипертиреоз после химиолучевой терапии новообразований возникает значительно реже, меха-

низмы его развития в настоящее время до конца не изучены. Предполагаются нарушения, прежде всего, гипоталамо-гипофизарной системы, а также возникновение дефектов иммунного контроля. Дефицит Т-супрессоров способствует пролиферации Т-лимфоцитов и активации органоспецифических антигенов ЩЖ. В результате В-лимфоциты и плазматические клетки синтезируют стимулирующие иммуноглобулины. Эти антитела взаимодействуют с рецепторами ТТГ на тироцитах, и функция ЩЖ усиливается. Возможно развитие вторичных опухолей ЩЖ и болезни Грейвса [16, 28, 51, 56].

При отсутствии радиационного воздействия риск развития рака ЩЖ увеличивается с возрастом. Если у детей он встречается крайне редко, то у лиц старше 60 лет — в 50% случаев. Чернобыльская катастрофа показала, что облучение детей, в том числе и внутриутробное, резко повышает заболеваемость раком ЩЖ. Причина заключается в том, что радиоактивный йод накапливается в ЩЖ, которая во внутриутробном развитии и в детском возрасте во много раз чувствительнее к облучению. У взрослых наблюдается та же тенденция, но значительно менее выраженная, так как для развития опухоли требуются существенно большие дозы и время для проявления патологии. В. А. Jereczek-Fossa и соавт. в своей работе отмечают, что риск возникновения рака ЩЖ после лучевой терапии в 15—53 раза выше, чем в целом в популяции [38, 42, 49, 68, 69].

Гиперпластические процессы в ЩЖ после лучевой терапии представлены пролиферацией паренхимы с образованием новых мелких фолликулов с призматическим эпителием и могут быть выражены различно. Например, ряд авторов отмечают значительную вероятность развития у больных, получавших химиолучевую терапию, аденомы и рака ЩЖ. Во многих работах указывается на связь между облучением области шеи в детстве и риском развития папиллярной карциномы ЩЖ [20, 22, 74, 76].

Анализ литературы позволяет сказать, что чаще всего заболевание возникает в интервале от 15 до 40 лет после облучения, а затем риск постепенно уменьшается [30, 35, 60, 62].

Многочисленные наблюдения показывают, что облучение головы и области шеи в дозе 200—700 рад (по поводу тимомегалии или хронического тонзиллита) у детей увеличивает частоту возникновения рака ЩЖ через 18—20 лет. Облучение ЩЖ у взрослых не сопряжено с таким риском [26, 54, 77].

Е. Ron подробно описывает зависимость возникновения рака ЩЖ от дозы облучения. Зависимость доза—эффект изучали путем суммарного анализа разных исследований, охватывающих лиц, подвергшихся дистанционной гамма-терапии по поводу ЛГМ. С увеличением дозы облучения риск развития рака ЩЖ возрастал у людей, подвергавшихся облучению до 15-летнего возраста. Зависимость доза—эффект была линейной, обнаруживался меньший риск при малых дозах [55].

Анализ литературы позволяет говорить о недостаточности данных о патологии ЩЖ после химиотерапии злокачественных новообразований. Это может быть связано с большой разнородностью схем лечения и выраженным системным действием

большинства препаратов, применяющихся в лечении онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов А. Т., Мясников А. А. // Эндокринология. — 1998. — № 4. — С. 18.
2. Гороховская Г. Н., Верецагина Г. В., Семенец Н. И. и др. // Лаб. дело. — 1998. — № 10. — С. 34—36.
3. Канаев С. В., Халин А. В. // Вопр. онкол. — 1990. — № 6.
4. Коноплянников А. Г. Радиобиология стволовых клеток. — М., 1984.
5. Потемкин В. В. Эндокринология. — М., 1999.
6. Цыб А. Ф., Матвеев Е. Г., Нестайко Г. В., Горобец В. Ф. // Радиация и риск. — 1997. — № 10. — С. 61.
7. Ashigbi M. Y., Venkatraj U., Agarwal V. // Med. Pediatr. Oncol. — 1997. — Vol. 28, N 4. — P. 255—258.
8. Auguste M., Sako K. // Head Neck Surg. — 1985. — Vol. 7, N 3. — P. 217—224.
9. Barton M., Boyages J., Crennan E. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 2. — P. 227—236.
10. Bethgem W., Guggenberger D., Bamberg M. // Ann. Hematol. — 2000. — Vol. 79, N 3. — P. 114—118.
11. Bogner U., Arniz H.-R., Peters H., Schleusener H. // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 128. — P. 202—206.
12. Brauer K., Diehl V., Ruffer U. // Med. Klin. — 1999. — Bd. 95, N 7. — S. 378—384.
13. Brinckmeyer L. M., Worm A. M., Nissen N. I. // Acta Med. Scand. — 1977. — Vol. 202. — P. 475.
14. Brown R. S. // Endocr. Pract. — 1996. Vol. 2. — P. 53—61.
15. Burrow G. H., Fisher D. A., Larsen P. R. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1072—1078.
16. Carmel R. J., Kaplan H. S. // Cancer. — 1986. — Vol. 37. — P. 2813.
17. Cohen L. E. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2005. — Vol. 34, N 3. — P. 769—789.
18. De Groot L. J. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1988. — Vol. 2. — P. 777.
19. Donaldson S. S., Glatstein E., Rosenberg S. A. et al. // Cancer. — 1976. — Vol. 37. — P. 2436.
20. Dudley S. C. Jr., Baumgarten C. M. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 73. — P. 301—313.
21. Ekins R. // Endocr. Rev. — 1990. — Vol. 11. — P. 5—46.
22. Foalling M., Tisell L. E., Carlsson S., Hansson G. // Cancer. — 1986. — Vol. 58. — P. 1219—1224.
23. Franklyn J. A. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1731—1738.
24. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 5617—5620.
25. Glanzmann C., Kaufmann P., Jenni R. // Radiother. Oncol. — 1998. — Vol. 46, N 1. — P. 52—62.
26. Glass C., Holloway J., Devary O., Rosenfeld M. // Ceell. — 1988. — Vol. 54. — P. 313—323.
27. Gorlin J. B., Sallan S. E. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 19. — P. 649—662.
28. Green D. M., Hyland A., Barcos M. P. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, N 7. — P. 1492—1499.
29. Greven K. M., Ferree C. R. // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 1. — P. 145—151.
30. Halachmi S., Marden E., Martin G. et al. // Science. — 1994. — Vol. 264. — P. 1445—1458.
31. Hallquist A., Hardell L., Lofroth O. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1993. — Vol. 27. — P. 1085—1089.
32. Hancock S. L., McDougall I. R., Constine L. S. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — Vol. 31, N 5. — P. 1165—1170.
33. Hancock S. L., Cox R. S., Dougall I. R. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 325. — P. 599.
34. Herrin H. K. // Gen. Dent. — 1999. — Vol. 46, N 6. — P. 572—575.
35. Hoppe R. T. // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 115—118.
36. Illes A., Biro E., Miltenyi Z. et al. // Acta Haematol. — 2003. — Vol. 109, N 1. — P. 11—17.
37. Jamski J., Barczynski M., Konturek A. // Przegl. Lek. — 1998. — Vol. 55, N 5.
38. Jerezek-Fossa B. A. et al. // Cancer Treatment Rev. — 2004. J. — Vol. 30, N 4. — P. 369—384.
39. Joensuu H., Viikari J. // Acta Radiol. Oncol. — 1986. — Vol. 25, N 3. — P. 167—170.
40. Kaiser F. E. // Age Aging. — 1987. — Vol. 16. — P. 345—354.
41. Kaplan M., Gandrick M. L., Gerber R. et al. // Am. J. Med. — 1988. — Vol. 325. — P. 599—605.
42. Kaye T. B. // Postgrad. Med. — 1998. — Vol. 13. — P. 653—672.
43. Komorowski R. A., Hanson G. A. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1977. — Vol. 101. — P. 36.
44. Kumpulainen E. J., Hirvikoski P. P., Virtaniemi J. A. et al. // Radiother. Oncol. — 2000. — Vol. 57, N 1. — P. 97—101.
45. Kuten A., Lubochitski R., Fishman G. et al. // J. Surg. Oncol. — 1996. — Vol. 61, N 4. — P. 281—283.
46. Lemoine N. R., Mayall E. S., Williams E. D. et al. // Oncogene. — 1988. — Vol. 3. — P. 541—544.
47. Lundell M., Hakuline T., Holm L. E. // Radiat. Res. — 1994. — Vol. 140. — P. 334—339.
48. Mauch P. M. // Cancer. — 1983. — Vol. 51. — P. 925.
49. Michaelson M., Quinlan W. J., Casarett G. W. et al. // Radiat. Res. — 1967. — Vol. 30. — P. 38.
50. Morgan G. W., Freeman A. P., McLean R. G. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1985. — Vol. 11. — P. 1925.
51. Nikiforov Y., Nikiforova M., Tang S. H., Fagin J. A. // The Endocrine Society 77-th Annual Meeting. — Washington, 1995. — P. 463. — Abstr.
52. Parker S. L., Tong T., Bolden S. et al. // Cancer J. Clin. — 1996. — Vol. 46. — P. 5—27.
53. Rahman Q., Griffiths D., Thorogood M. // J. Roy. Soc. Med. — 1991. — Vol. 84. — P. 527—529.
54. Ron E., Lubin J. H., Schneider A. // Nature. — 1992. — Vol. 360. — P. 113.
55. Ron E. // Hith Phys. — 2003. — Vol. 85, N 1. — P. 47—59.
56. Rubin S., Casarett G. W. // Clinical Radiation Pathology. / — Philadelphia, 1968. — Vol. 2. — P. 721.
57. Sankila R., Garwicz T., Olsen J. H. // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14, N 5. — P. 1442—1446.
58. Santoro M., Grieco M., Melillo R. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 513—522.
59. Schellong G. // Anal. Jncij. — 1996. — Vol. 4. — Suppl. 7. — P. 67—73.
60. Schneider A. B., Ron E., Lubin J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 362—369.
61. Schneider D. L., Barrett-Connor E. L., Morton D. J. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155, N 18. — P. 2005—2007.
62. Segal J. // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1989. — Vol. 21. — P. 323—334.
63. Shore R. E. et al. // Rdiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance. — New York, 1984. — P. 131.
64. Shore R. et al. // Radiation Carcinogenesis / Eds A. C. Upton et al. — New York, 1998. — P. 243.
65. Shore R. E., Woodard E., Hildreth N., Dvoretzky P. // J. Natl. Cancer Inst. — 1985. — Vol. 74. — P. 1177—1184.
66. Slaiby J. M., Crowley J. P., Amaral J. F. // J. Pesiatr. Surg. — 1996. — Vol. 31, N 5. — P. 731—732.
67. Smolarz K., Malke G., Voht E. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 19, N 5. — P. 425—429.
68. Solomon B. L., Wartofsky L., Burman K. D. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 17—23.
69. Solomon B. L., Baloch Z. W. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2000. — Vol. 124, N 3. — P. 446—449.
70. Stockigt J. R. // 1996. — P. 377—396.
71. Tan G. H., Charib H., Reading C. C. // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P. 2418—2423.
72. Tarnowska C., Stanczyk D., Szostak S. et al. // Otolaryngol. Pol. — 1999. — Vol. 53, N 3. — P. 289—292.
73. Tell R., Lundell G., Nilsson B. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. — 2004. — P. 395—400.
74. Toubanc J. E., Rives S., Job J. C. Factors relating to the intellectual development of children treated for congenital hypothyroidism // New York, 1989, — P. 344.
75. Valagussa P., Santoro A., Bonadonna G. // Ann. Oncol. — 1992. — Vol. 3. — Suppl. 4. — P. 111—115.
76. Van Herle A. J., Rich P., R Jung B. E. // Ann. Intern. Med. — 1982. — Vol. 96. — P. 221—232.
77. Wilbur J. F., Utiger R. D. // J. Clin. Invest. — 1969. — Vol. 48. — P. 2096—2103.
78. Wolden S. L., Lamborn K. R., Cleary S. F., Tate D. J. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, N 2. — P. 536—544.
79. Yoden E., Soejima T., Maruta T. et al. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. — 2004. — Vol. 64, N 3. — P. 146—150.

Поступила 25.12.06

◆ ХРОНИКА

© В. Н. БАБИЧЕВ, 2007

УДК 616.4:061.3 (470) • 2006•

**МАТЕРИАЛЫ V ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА ЭНДОКРИНОЛОГОВ,
ПОСВЯЩЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫМ И БИОХИМИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Многоплановость развития такой медико-биологической дисциплины, как эндокринология, в течение последних лет обусловлена достижениями молекулярной эндокринологии. Результаты впечатляют: помимо традиционных тем, касающихся нейро- и иммуноэндокринных взаимоотношений, успешно разрабатывается проблема ожирения в связи с открытием гормона, активно участвующего в этом процессе, — лептина. В этом плане интересны данные исследований И. В. Терещенко и П. Е. Каюшева (Пермь), в которых показано, что гиперлептинемия при ожирении стойкая, появляется рано, сохраняется при снижении массы тела и не зависит от типа ожирения. У больных с ожирением развивается лептинорезистентность.

Показательны материалы, представленные акад. Ю. А. Панковым (ЭНЦ РАМН), в которых четко обозначен проводник действия лептина на жировой обмен, а именно проопиомеланокортин (ПОМК), т. е. предшественник и рецептор меланокортинов, через который α МСГ опосредует свое действие на жировой обмен. К числу гипоталамических пептидов, обладающих анорексическим действием, относится также и CART (cocaine and amphetamine regulated transcript), который рассматривается как один из потенциальных проводников биологического действия лептина на жировой обмен. Проведенный скрининг мутаций в кодирующей области генов ПОМК и его рецептора, а также регуляторной области гена CART выявил у 76,6% детей с ожирением полиморфизм в регуляторной области гена CART (A—G в — 156 н. о.), который, согласно данным литературы, может быть ассоциирован с генетической предрасположенностью к ожирению. У 26,6% детей выявлен полиморфизм гена ПОМК.

На наш взгляд интересен материал, изложенный акад. РАН проф. М. В. Угрюмовым с соавт., доказывающий, что развивающийся мозг является полифункциональным эндокринным органом. Концентрация гонадолиберина и дофамина, секретруемых мозгом в общую систему циркуляции до формирования гематоэнцефалического барьера, вполне достаточна для эндокринного влияния на периферические органы-мишени. Эта же группа исследователей доказала, что при дегенерации дофаминергических нейронов тубероинфундибулярной системы происходит компенсация синтеза и секреции недофаминергическими нейронами, приводящая к увеличению концентрации дофамина—нейрогормона, тормозящего секрецию пролактина.

Об этом подробно написано в материалах проф. В. Н. Бабичева и Е. И. Маровой. Влияние эстрогенов осуществляется через эстрогенные рецепторы (ЭР) в ядре клетки. Рецепторы действуют как димер, модулируя транскрипцию гена, и содержат специфические функциональные домены, закодированные в различных экзонах. Существует 2 типа ЭР-ЭР- α и ЭР- β , которые экспрессируются в различных тканях и типах клеток. Кроме того, обнаружены другие изоформы ЭР в некоторых тканях и выявлена их роль в генезе опухолей или в модуляции ответов на эстрогены. Показано, что чистые пролактиномы содержат ЭР- α и частично ЭР- β . В опухолях, экспрессирующих пролактин и гормон роста, чаще выявляются ЭР- β . Аналогичные процессы наблюдаются и в "молчащих" опухолях гипофиза, а также опухолях, синтезирующих гонадотропину. Экспрессию двух форм рецепторов в опухолях наблюдали значительно чаще, чем в одной из них. Как правило, интактные гипофизы содержат модифицированные ЭР- α с отсутствием экзонов в положении 4,5 и 7. Очень редко нет экзона в положении 2. Сочетанные варианты мРНК ЭР- α были отмечены среди различных типов опухолей. Большая часть ЭР-позитивных пролактином экспрессирует ЭР- α варианты с потерей экзонов 2,4 или 5, тогда как опухоли, секретирующие гонадотропину, экспрессируют по большей части вариант ЭР- α с потерей экзона 7. Вариант мРНК ЭР- α , связанный с экзоном 2, наблюдали в большинстве всех ЭР- β -позитивных опухолей.

Относительно новое направление в области нейроэндокринологии представили проф. Л. М. Берштейн с соавт. (Санкт-Петербург), разработав механизм двух типов гормонального канцерогенеза—промоторного и генотоксического и доказывающих факторов, которые способствуют реализации генотоксического механизма. Главный вывод работы—генотоксический вариант канцерогенеза может проявляться возникновением преимущественно эстроген- или прогестерон-рецепторнонегативных новообразований в молочной железе. Использование ДНК-повреждающих механизмов в процессе канцерогенеза может спровоцировать более агрессивное клиническое течение опухолей, что сопровождается пониженной гормонозависимостью подобных новообразований и, как следствие, их недостаточной чувствительностью к гормонотерапии.

В. Н. Бабичев (Москва)

УДК 616.43:92

ПАМЯТИ НИНЕЛЛЫ ТРОФИМОВНЫ СТАРКОВОЙ

Российская эндокринология понесла тяжелую утрату — 7 мая 2007 г. после тяжелой болезни скончалась Нинелла Трофимовна Старкова — крупнейший клиницист-эндокринолог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Ушел из жизни видный ученый, с именем которого в значительной мере связано развитие отечественной эндокринологии. Под руководством Н. Т. Старковой прошли подготовку несколько поколений эндокринологов, многие из которых плодотворно работают сейчас во всех регионах нашей страны.

После окончания Ярославского государственного медицинского института Нинелла Трофимовна свою трудовую деятельность посвятила эндокринологии. Получив глубокую подготовку в Центральном институте усовершенствования врачей под руководством проф. Н. А. Шерешевского, в 1965 г. Н. Т. Старкова была назначена заместителем директора Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов АМН СССР (ныне ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий). Начался новый этап в трудовой деятельности Н. Т. Старковой. В сфере ее научных интересов было изучение патогенеза, диагностики и лечения нейроэндокринных заболеваний, проблем андрологии, гипогонадизма, эндок-

ринной гинекологии, нарушений репродуктивной функции женщин при эндокринных заболеваниях. Н. Т. Старкова по праву считается в нашей стране инициатором внедрения в эндокринологическую практику новейших технологий диагностики и лечения эндокринопатий.

За время научной и врачебной деятельности Н. Т. Старкова опубликовала свыше 300 научных работ по различным вопросам клинической эндокринологии, в том числе ряд монографий, руководств, справочников по эндокринологии.

Много сил и энергии она отдавала научно-общественной работе, организации отечественного здравоохранения и эндокринологической науки. На протяжении многих лет Н. Т. Старкова была ученым секретарем Всесоюзного научного общества эндокринологов, членом редколлегии журнала "Проблемы эндокринологии", входила в состав редколлегий отечественных и зарубежных журналов.

Трудовая деятельность Н. Т. Старковой получила высокую правительственную оценку. Она награждена орденами и медалями, почетными грамотами.

Наша эндокринология потеряла крупного ученого, талантливого и отзывчивого человека.

Добрая память о Нинелле Трофимовне Старковой навсегда сохранится в наших сердцах.