

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5.2007

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 *Г. Г. Галстян,*
Ю. М. Кеда, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. 8-499-766-05-60

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

Редактор *О. Н. Красникова*
Переводчик *Т. А. Четкина*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Е. А. Бакаева*

Сдано в набор 14.07.2007.
Подписано в печать 30.07.2007.
Формат 60 × 88¹/₈
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 9,57.
Заказ 1260.

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. № 5. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2007

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 53

сентябрь—октябрь

5 • 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.
СУПЛОТОВА Л. А.
ТРОШИНА Е. А.
ФАДЕЕВ В. В.
ШЕСТАКОВА М. В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Бондарь И. А., Климонтов В. В., Надеев А. П., Бгатовна Н. П.* Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1-го типа 3
- Анциферов М. Б., Комелягина Е. Ю., Волковой А. К., Мыскина Н. А.* Система профилактики ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом и перспективы ее внедрении в Москве 8
- Тюльпаков А. Н., Рубцов П. М., Шандин А. Н.* Семейный вариант нефрогенного несахарного диабета с частично сохраненной концентрационной функцией почек, обусловленный гомозиготной мутацией D150E в гене аквапорина-2 (AQP2) 13
- Туровина Е. Ф., Суплотова Л. А., Южакова Н. Ю., Суплотов С. Н., Шарухо Г. В.* Ассоциации зобной эндемии и латентного дефицита железа в Западно-Сибирском регионе 18
- Дроздовский Б. Я., Подольхова Н. В.* Эффективность радиойодтерапии у больных раком щитовидной железы с метастазами в средостение и легкие 22
- Шестакова Г. В., Стронгин Л. Г., Будкина М. Л., Сидорова Н. А., Подупейко Н. З., Шестакова А. В.* Эффективность и безопасность радиойодтерапии болезни Грейвса 24
- Далматова А. Б., Гринева Е. Н.* Оценка эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном и комбинированной терапии преднизолоном и циклоспорином в лечении инфильтративной офтальмопатии болезни Грейвса 27
- Реброва О. Ю.* Динамика качества представления результатов статистического анализа в оригинальных статьях журнала "Проблемы эндокринологии" за 1999—2006 г. 31
- Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Heine R. J., Holman R. R., Sherwin R., Zinman B.* Лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм-консенсус для начальной и последующей терапии. (Консенсус Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета) 33

Обзоры

- Федак И. Р., Трошина Е. А.* Проблема дефицита йода в Российской Федерации и пути ее решения в ряде стран мира 40
- Зоткин Е. Г., Егер И., Блумхардт С., Юбельхарт Б., Юбельхарт Д.* Ранелат стронция (Бивалос®): место препарата в терапии постменопаузального остеопороза (анализ клинических исследований) 49

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Bondar I. A., Klimontov V. V., Nadeyev A. P., Bgatova N. P.* Early renal changes in type 1 diabetes 3
- Antsiferov M. B., Komelyagina Ye. Yu., Volkovoy A. K., Myskina N. A.* A system for preventing lower limb amputations in patients with diabetes and prospects for its introduction in Moscow 8
- Tyulpakov A. N., Rubtsov P. M., Shandin A. N.* Familial type of nephrogenic diabetes insipidus with partially preserved renal concentration function, which is caused by homozygous D150E mutation in the aquaporin-2 (AQP-2) gene 13
- Turovinina Ye. F., Suplotova L. A., Yuzhakova N. Yu., Suplotov S. N., Sharukho G. V.* Association of goiter endemic and latent iron deficiency in Western Siberia 18
- Drozдовsky B. Ya., Podolkhova N. V.* Efficiency of radioiodine therapy for thyroid cancer metastasizing to the mediastinum and lung 22
- Shestakova G. V., Strongin L. G., Budkina M. L., Sidorova N. A., Podupeiko N. Z., Shestakova A. V.* Effectiveness and safety of radioiodine therapy for Graves' disease 24
- Dalmatova A. B., Grineva E. N.* Evaluation of methylprednisolone pulse therapy versus combined therapy with prednisolone and cyclosporine in the treatment of infiltrative ophthalmopathy in Graves' disease 27
- Rebrova O. Yu.* Trend in the quality of presenting the results of statistical analysis in the original papers in this journal in 1999 to 2006 31
- Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B., Heine R. J., Holman R. R., Sherwin R., Zinman B.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. (A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes) 33

Reviews

- Fedak I. R., Troshina Ye. A.* The problem of iodine deficiency in the Russian Federation and ways of its solution in a number of countries of the world 40
- Zotkin Ye. G., Eger I., Blumhardt S., Jubelhart B., Jubelhart D.* Strontium ranelate (Bivalos®): its place in therapy for postmenopausal osteoporosis (analysis of clinical trials) 49

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-06:616.61]-076.5

И. А. Бондарь¹, В. В. Климонтов¹, А. П. Надеев¹, Н. П. Бгатова²**НАЧАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА**¹Новосибирский государственный медицинский университет; ²НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

Изучены взаимосвязи между структурными изменениями в почках, нарушениями метаболизма и гемодинамики у 35 больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с нормальным клиренсом креатинина. 16 пациентов имели нормальную экскрецию альбумина с мочой (ЭАМ), 17 — микроальбуминурию, 2 — протеинурию (0,68 и 0,8 г/сут). С помощью световой и электронной микроскопии в биоптатах почек у обследованных больных СД выявлены начальные стадии диффузного гломерулосклероза, дистрофические и атрофические изменения канальцевого эпителия, склероз интерстиция и артериол. Повышенная ЭАМ была ассоциирована со снижением процента подоцитов в клубочках, утолщением и слиянием малых отростков подоцитов, увеличением толщины клубочковой и канальцевой базальной мембраны, уменьшением числа фенестр эндотелия, увеличением фракционного объема мезангия, перигломерулярным склерозом, полным склерозом отдельных клубочков, атрофией канальцевого эпителия, склерозом интерстиция и артериол. Предикторами начальных структурных изменений в почках являлись контроль гликемии, длительность СД, экскреция альбумина и АД.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, начальные морфологические изменения.

The relationships between renal structural abnormalities, metabolic, and hemodynamic changes were studied in 35 type diabetic patients with normal creatinine clearance. Sixteen patients had normal urinary albumin excretion (UAE) rates, 17 were microalbuminuric, and 2 had proteinuria (0.68 and 0.8 g/day). Light and electron microscopy revealed the early stages of diffuse glomerulosclerosis, tubular dystrophy and atrophy, interstitial and arteriolar sclerosis in the renal biopsy specimens of the examinees. Increased UAE was associated with the reduced percent of glomerular podocytes, the thickening and fusion of small podocytic processes, the increased thickness of the glomerular and tubular basement membrane, the reduced number of endothelial fenestrae, the increased fractional volume of the mesangium, periglomerular sclerosis, global sclerosis of some glomeruli, tubular endothelial atrophy, and interstitial and arteriolar sclerosis. Glycemic control, diabetes duration, albumin excretion rate, and blood pressure are the predictors of early renal structural changes.

Key words: type 1 diabetes, diabetic nephropathy, early morphological changes.

Прогрессирующее течение и необратимость клинически выраженных стадий диабетической нефропатии (ДН) предопределили интерес исследователей к ранним, доклиническим этапам развития этого осложнения. В настоящее время многие аспекты формирования начальных стадий ДН изучены недостаточно. В частности, требуют уточнения изменения ультраструктуры и функции клеток клубочков и канальцев на ранних стадиях ДН. Ограничены данные о влиянии метаболических и гемодинамических нарушений, свойственных сахарному диабету (СД), на структурные и функциональные изменения в почках. Эти вопросы имеют большое значение для понимания механизмов развития ДН, оптимизации подходов к ее профилактике и лечению.

Целью работы явилось изучение начальных морфологических изменений в почках у больных СД 1-го типа в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания, изменениями метаболизма и гемодинамики.

Материалы и методы

В исследование включены 35 больных СД 1-го типа — 12 мужчин и 23 женщины. Возраст больных составил от 16 до 46 лет (средний возраст $29,5 \pm 8,2$ года) с длительностью заболевания от 2 мес до 26 лет (в среднем $5,2 \pm 5,3$ года). Уровень гликиро-

ванного гемоглобина (HbA_{1c}) составил 4,7—13,4% (в среднем $9,4 \pm 1,7\%$), суточная доза инсулина — 0,31—1,0 (в среднем $0,64 \pm 0,20$) ЕД/кг. 17 пациентов имели нормальную экскрецию альбумина с мочой (ЭАМ) — 3,4—22 мг/сут, у 16 больных выявлена микроальбуминурия (ЭАМ 31,2—181 мг/сут), у 2 — протеинурия (0,68 и 0,8 г/сут). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по Cockcroft-Gault, составила 63—203 (в среднем 106 ± 30) мл/мин. Отеки отмечены у 1 больной, случаев нефротического синдрома и почечной недостаточности среди обследованных не было. С учетом результатов суточного мониторирования артериального давления (АД) у 9 пациентов выявлена артериальная гипертензия. За исключением 1 случая ее длительность не превышала 5 лет. У 7 больных фиксировались подъемы АД в анамнезе. До проведения биопсии терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента получали 3 пациента с микроальбуминурией (эналаприл в суточной дозе 2,5—10 мг). Другие антигипертензивные препараты не назначали.

Нефробиопсию проводили по клиническим показаниям с целью определения характера и выраженности поражения почек при наличии повышенной ЭАМ или факторов риска ДН. Пациенты давали письменное информированное согласие на проведение биопсии. Процедуру осуществляли под ультразвуковым контролем биопсийной иглой

№ 16 в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. А. В. Сасин) Новосибирской государственной областной клинической больницы.

Образцы ткани почек для световой микроскопии фиксировали в 10% растворе формалина. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК-реакцией, по ван-Гизону. Выраженность изменений оценивали полуколичественно по стандартизированной шкале. Относительный объем мезангия, а также объемную плотность интерстиция в корковом веществе определяли с помощью окулярной сетки на 289 точек (Г. Г. Автандилов, 1990). В качестве контроля использовали почки 15 здоровых лиц — 8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 25 до 42 лет (в среднем $33,2 \pm 8,1$ года), умерших от черепно-мозговых травм (автокатастрофы). При судебно-медицинском исследовании этих людей не выявлено признаков хронических заболеваний, отравлений, травматических и иных повреждений почек. Образцы почек забирали не позднее 24 ч с момента биологической смерти.

Фрагменты биоптатов для электронной микроскопии фиксировали в 1% растворе OsO_4 на фосфатном буфере, дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толудиновым голубым, изучали под световым микроскопом. На полутонких срезах подсчитывали количество клеток в 7 клубочках каждого биоптата, определяли процентное соотношение эндотелиоцитов, мезангиоцитов и подоцитов. Готовили ультратонкие срезы, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010. Морфометрию структурных компонентов нефрона проводили при увеличении в 38 000. Определяли толщину клубочковой и канальцевой базальной мембраны (БМ), среднюю толщину малых отростков подоцитов, количество фенестр эндотелия. Электронно-микроскопические исследования выполнены 11 больными с нормальной ЭАМ и 11 — с микроальбуминурией. В качестве контроля использовали неизмененные фрагменты почек 5 пациентов с нефрокарциномами — 3 мужчин и 2 женщины в возрасте от 38 до 58 лет (в среднем $44,8 \pm 8,4$ года). При клиническом обследовании этих больных были исключены нарушения углеводного обмена, артериальная гипертензия и другие сопутствующие заболевания, которые могут оказывать влияние на структуру и функцию почек. Образцы почек для исследования забирали непосредственно во время нефрэктомии, сразу после извлечения органа.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 1/11 от 16.11.05).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Применяли дисперсионный (ANOVA), корреляционный и многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро—Уилкса, различия данных оценивали по критерию Стьюдента. Критиче-

ский уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и их обсуждение

Световая микроскопия. При исследовании биоптатов почек у всех обследованных больных были выявлены структурные изменения клубочков, которые с учетом анамнеза расценены как проявления начальных стадий ДН (рис. 1, см. на вклейке). Частота обнаружения различных признаков гломерулярной патологии приведена в табл. 1, демонстрирующей, что наиболее постоянными признаками развивающейся ДН являлись (в порядке убывания): избыточная пролиферация мезангиальных клеток, увеличение объема клубочков, утолщение стенок капиллярных петель, расширение мезангия. Эти изменения были начальными признаками гломерулосклероза. При большей выраженности изменений клубочков обнаруживались перигломерулярный склероз и полное фиброзирование отдельных клубочков (у 1 больной с протеинурией и у 1 больной с микроальбуминурией и отеком синдромом).

С помощью окраски ШИК-методом в клубочках выявлены участки очагового расширения мезангия с избыточным очаговым отложением протеогликанов и других гликопротеидов в матриксе. При окраске по ван-Гизону определяли диффузное расположение коллагеновых волокон в мезангии, стенках клубочковых капилляров, наружном листке капсулы клубочка. Эти изменения были более выражены у больных с микро- и макроальбуминурией (рис. 2, см. на вклейке). Указанные морфологические изменения характеризуют начальные этапы формирования диффузного типа гломерулосклероза. Узелковый тип гломерулосклероза, считающийся более специфичным для СД, не выявлен ни в одном случае. Очевидно, это объясняется тем, что данный морфологический вариант изменений клубочков развивается на более поздних стадиях ДН [1, 11]. Одним из наиболее типичных признаков ДН считают расширение мезангия [12]. Количество об этом процессе судят по соотношению объема мезангия к объему клубочка. Среди обследованных нами пациентов данное соотношение оказалось в среднем в 1,3 раза выше, чем в контро-

Таблица 1
Морфологические признаки патологии клубочков у обследованных больных СД 1-го типа с начальными стадиями ДН

Признак	Частота обнаружения
Гипертрофия и гиперклеточность клубочков	30 (85,7)
Утолщение стенок капилляров	27 (77,1)
Расширение мезангия	23 (65,7)
Расширение капиллярных петель	21 (60)
Перигломерулярный склероз	16 (45,7)
Сужение просвета капсулы	10 (28,6)
Полное замещение отдельных клубочков соединительной тканью	2 (5,7)

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

Таблица 2

Соотношение основных типов клубочковых клеток (в %) у больных СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией

Тип клеток	Группа обследованных		
	больные с нормоальбуминурией	больные с микроальбуминурией	контроль
Эндотелиоциты	46,1 ± 2,7	46,5 ± 2,8	45,2 ± 0,8
Мезангиоциты	24,1 ± 2,2	27,0 ± 2,9*	24,9 ± 0,5
Подоциты	29,7 ± 2,0	26,5 ± 3,0*	29,8 ± 0,9

Примечание. * — достоверное ($p < 0,05$) различие с контролем и с больными с нормоальбуминурией.

ле ($22,6 \pm 5,1$ и $17,2 \pm 2,9\%$ соответственно, $p = 0,0001$). Среди больных СД отношение мезангий/клубочек было выше у больных с микроальбуминурией, чем у пациентов с нормальной ЭАМ ($25,5 \pm 3,8$ и $17,2 \pm 2,9\%$ соответственно, $p = 0,0001$). В модели многофакторного регрессионного анализа предикторами объема мезангия оказались альбуминурия, HbA_{1c} и систолическое АД ($\beta = -1,03$, $\beta = -0,61$ и $\beta = -0,60$ соответственно; $R^2 = 0,51$, $F = 3,2$, $p = 0,05$). Это согласуется с представлениями о ведущей роли гипергликемии и артериальной гипертензии в формировании диабетического гломерулосклероза [1].

Клеточный состав клубочков у больных СД с нормоальбуминурией значимо не отличался от контроля (табл. 2). У пациентов с микроальбуминурией зафиксировано увеличение процента мезангиоцитов и снижение процента подоцитов в сравнении со здоровыми лицами ($p = 0,003$) и с больными с нормальной ЭАМ ($p = 0,002$). Эти данные соответствуют результатам исследований, в которых показано уменьшение абсолютного числа подоцитов в клубочках на ранних стадиях ДН [14, 15, 17]. Причиной снижения числа подоцитов считают подавление синтеза $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегрина [4], осуществляющего связь между подоцитами и гломерулярной БМ. Дефицит $\alpha 3$ - $\beta 1$ -интегрина приводит к отрыву подоцитов и их попаданию в мочу [10]. Другой причиной уменьшения числа подоцитов при СД может быть активация апоптоза этих клеток [16].

Процент подоцитов у обследованных больных отрицательно коррелировал с альбуминурией ($r = -0,57$, $p = 0,002$), относительным объемом мезангия ($r = -0,38$, $p = 0,04$), длительностью СД ($r = -0,36$, $p = 0,05$) и СКФ ($r = -0,47$, $p = 0,01$). Последняя взаимосвязь может объясняться усилением отрыва подоцитов от гломерулярной базальной мембраны в условиях внутриклубочковой гиперфильтрации и гипертензии. В модели пошагового регрессионного анализа значимыми предикторами числа подоцитов оказались длительность СД и суточная потеря белка с мочой ($\beta = -0,45$ и $\beta = -0,56$; $R^2 = 0,40$, $F = 4,8$, $p = 0,01$). Поскольку подоциты играют важнейшую роль в обеспечении селективной проницаемости почечного фильтра, связь между снижением числа подоцитов и увеличением альбуминурии может носить причинно-следственный характер. Проспективные наблюдения показали, что

уменьшение количества подоцитов является предвестником прогрессирования ДН [7].

Изменения канальцевого аппарата нефронов, как и изменения клубочков, зафиксированы у всех обследованных больных (табл. 3). Основным вариантом патологии канальцев являлась мелко- и средневакуольная дистрофия. В части случаев дистрофия сочеталась с атрофическими изменениями в виде уплощения тубулярного эпителия и расширения просвета канальцев. Атрофия канальцев наблюдалась у больных с артериальной гипертензией, микро- и макроальбуминурией. Современные исследования свидетельствуют, что изменения канальцевых клеток при СД индуцирует гипергликемия. Повреждение канальцевого эпителия при этом связано с активацией фактора NF- κ B и с продукцией провоспалительных цитокинов [9]. Патогенное влияние на эпителиоциты канальцев оказывают поздние продукты гликирования [18]. Большую роль в развитии атрофических изменений канальцев при СД может играть апоптоз канальцевых клеток [3].

Нарушение функции эпителиоцитов канальцев рассматривается как важный фактор в развитии интерстициального склероза [6]. В обследованной группе склероз интерстиция, наиболее выраженный в мозговом веществе, был зафиксирован у 9 (25,7%) пациентов. У всех больных с формирующимся интерстициальным склерозом выявлена повышенная ЭАМ. Среднее значение доли интерстиция у больных СД составило $8,6 \pm 2,0\%$, в контроле — $10,2 \pm 1,4\%$ ($p = 0,02$). Очевидно, уменьшение доли интерстиция в корковом веществе у больных СД носит относительный характер и связано с увеличением площади, занимаемой клубочками и канальцами.

При исследовании сосудов у 21 (60%) пациента выявлено утолщение стенок артериол. У 12 из этих больных имели место подъемы АД в анамнезе или постоянная артериальная гипертензия. Вместе с тем у остальных пациентов с артериолосклерозом утолщение стенок сосудов развилось при нормальном уровне АД. Это подтверждает данные других исследователей [13] о том, что изменения артериол при СД могут развиваться даже в отсутствие артериальной гипертензии. Все больные с артериолосклерозом и нормальным АД имели микро- или макроальбуминурию.

Ультраструктурные изменения. При изучении структур клубочков в электронном микроскопе у

Таблица 3

Морфологические признаки патологии канальцев и интерстиция у обследованных больных СД 1-го типа с начальными стадиями ДН

Признак	Частота обнаружения
Вакуольная дистрофия эпителиоцитов канальцев	35 (100)
Атрофические изменения эпителиоцитов канальцев	13 (37,1)
Эозинофильно-белковые массы или белковые цилиндры в просвете канальцев	4 (11,4)
Склероз интерстиция	9 (25,7)
Отек интерстиция	8 (22,9)

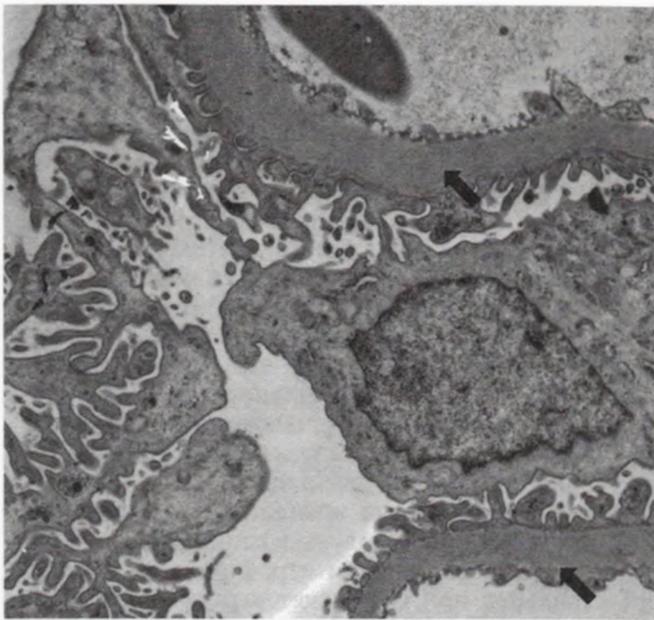


Рис. 3. Почечный фильтр на нормоальбуминурической стадии ДН. Электронная микроскопия. Ув. 8000.

Больная Н., 21 год, СД 2 года, альбуминурия 6 мг/сут. Диффузное утолщение клубочковой БМ (показано стрелками).

всех обследованных больных выявлены изменения гломерулярной БМ. У пациентов с небольшой давностью СД и нормоальбуминурией прослеживалось диффузное утолщение БМ, однако ее структура в большинстве случаев была сохранена (рис. 3). У больных с микроальбуминурией выявляли участки неравномерного утолщения, набухания и гомогенизации БМ (рис. 4). Средняя толщина БМ у пациентов с нормоальбуминурией незначительно превышала контроль (489 ± 94 и 338 ± 50 нм, $p = 0,01$). Различия с контролем у больных с микроальбуминурией оказались более выраженными (646 ± 113 нм, $p = 0,00009$). Толщина клубочковой БМ положительно коррелировала с альбуминурией ($r = 0,53$, $p = 0,005$), HbA_{1c} ($r = 0,53$, $p = 0,005$) и гликемией натощак ($r = 0,38$, $p = 0,05$). В многофакторном анализе предикторами толщины клубочковой БМ оказались альбуминурия, возраст и гликемия натощак ($\beta = 0,96$, $\beta = 0,54$ и $\beta = 0,58$ соответственно). В сумме эти факторы объясняли 73% вариабельности признака ($R^2 = 0,73$, $F = 9,22$, $p = 0,22$). Полученные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между качеством гликемического контроля, альбуминурией и изменениями клубочковой БМ на ранних стадиях ДН.

При исследовании подоцитов у больных СД выявляли признаки дистрофических изменений: вакуолизацию и отек цитоплазмы

мы, набухание органелл, уменьшение количества митохондрий, прикрепленных и свободных рибосом. У больных с микро- и макроальбуминурией наблюдали утолщение и частичное слияние малых отростков подоцитов. Количество малых отростков, рассчитанное на 7 мкм тестовой площади, оказалось достоверно пониженным в группе больных с микроальбуминурией по сравнению с контролем ($9,2 \pm 1,7$ и $11,5 \pm 1,5$ соответственно, $p = 0,02$) и с пациентами с нормальной ЭАМ ($10,6 \pm 1,4$, $p = 0,05$). У пациентов с нормоальбуминурией достоверного увеличения толщины малых отростков не выявлено (581 ± 247 нм, $p = 0,23$). Установлена прямая корреляция между толщиной малых отростков и альбуминурией ($r = 0,51$, $p = 0,02$). В многофакторном анализе независимыми предикторами толщины малых отростков оказались альбуминурия и гликемия натощак ($\beta = 0,62$ и $\beta = 0,47$, $R^2 = 0,51$, $F = 8,31$, $p = 0,005$).

Как известно, малые отростки подоцитов формируют наружную часть гломерулярного фильтра и являются последним препятствием для выхода альбумина в ультрафильтрат, поэтому повреждение подоцитов с ретракцией малых отростков закономерно ассоциируется с повышением ЭАМ [2]. Ранее взаимосвязь между толщиной отростков подоцитов и альбуминурией была показана у больных СД 2-го типа [5, 17] и при экспериментальном СД [8]. Наши данные свидетельствуют о значимости изменений малых отростков подоцитов в развитии микроальбуминурии при СД 1-го типа.

При исследовании эндотелиоцитов капилляров отмечали набухание, фрагментацию и отшнуровку цитоплазмы этих клеток (так называемый клазматоз). В эндотелии обнаруживалось множество вакуолей. Количество фенестр эндотелия оказалось сниженным в группе больных с микроальбумину-



Рис. 4. Почечный фильтр на микроальбуминурической стадии ДН. Электронная микроскопия. Ув. 8000.

Больная Е., 33 года, СД 5 лет, альбуминурия 31,6 мг/сут. Гомогенизация и неравномерное утолщение гломерулярной БМ, утолщение и частичное слияние малых отростков (показано стрелками). Вакуолизация цитоплазмы подоцита.

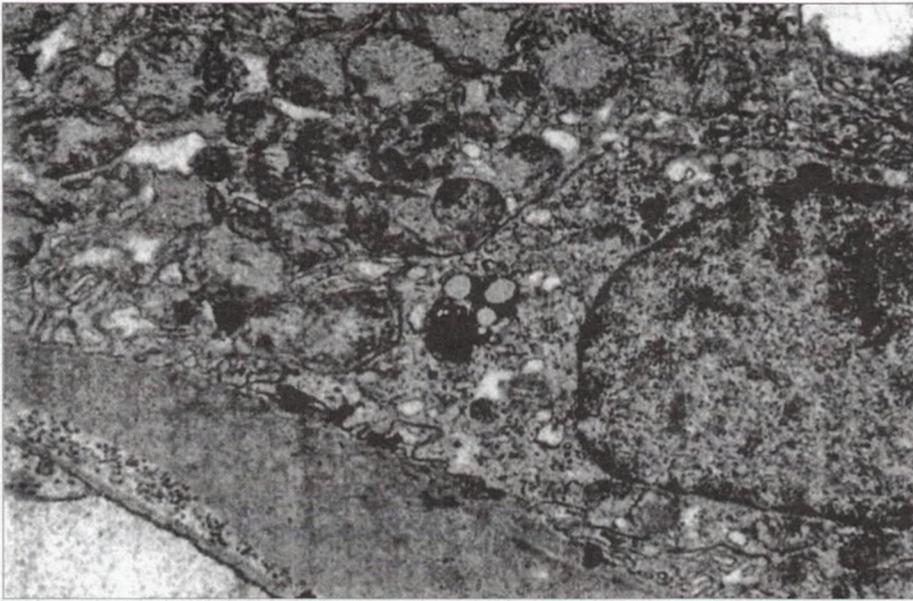


Рис. 5. Изменения структуры проксимального отдела нефрона при ДН. Электронная микроскопия. Ув. 8000.

Больная Л., 37 лет, СД 3 мес, ЭАМ 78,3 мг/сут. Набухание митохондрий (показано стрелками), расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума, возрастание числа вторичных лизосом. Неравномерное утолщение канальцевой БМ.

рией по сравнению с пациентами с нормальной ЭАМ и контролем ($6,8 \pm 1,8$, $8,9 \pm 2,2$ и $9,9 \pm 0,7$ на 7 мкм тестовой площади соответственно, $p = 0,03$ и $p = 0,003$).

Изменения мезангиальных клеток у больных СД характеризовались набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, появлением в ней липидных включений. У больных с повышенной ЭАМ нередко наблюдали расширение и отек мезангиального матрикса, накопление в нем коллагеновых волокон.

В цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев обнаружено большое количество вакуолей, набухание митохондрий, расширение цистерн гранулярного и гладкого эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи. У больных СД с микроальбуминурией отмечалось возрастание электронной плотности и размеров вторичных лизосом (рис. 5). Описанные явления подтверждают данные световой микроскопии о развитии дистрофических изменений в эпителиоцитах на самых ранних стадиях ДН, которые можно объяснить усиленной реабсорбционной нагрузкой канальцев при повышении проницаемости гломерулярного фильтра, а также изменениями метаболизма эпителиоцитов в условиях гипергликемии.

При исследовании тубулярной БМ отмечали ее диффузное или неравномерное утолщение, набухание, разволокнение. Средняя толщина БМ проксимального отдела нефрона составила 826 ± 152 нм у больных СД и 580 ± 63 нм в контроле ($p = 0,002$). Достоверно более утолщенной БМ канальцев была у пациентов с микроальбуминурией в сравнении с пациентами с нормальной ЭАМ (664 ± 224 и 843 ± 321 нм, $p = 0,0001$). При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между толщиной канальцевой БМ и альбуминурией ($r = 0,43$, $p = 0,05$), HbA_{1c} ($r = 0,62$, $p = 0,01$), гликемией натощак ($r = 0,33$, $p = 0,13$). В многофакторном рег-

рессионном анализе установлено влияние уровня гликемии натощак и альбуминурии на толщину канальцевой БМ ($\beta = 0,82$ и $\beta = 0,60$, $R^2 = 0,39$, $F = 3,44$, $p = 0,05$). Таким образом, закономерности изменений тубулярной БМ оказались сходными с таковыми для БМ клубочков. Между толщиной клубочковой и канальцевой БМ прослеживалась прямая корреляция ($r = 0,40$, $p = 0,07$).

Проведенные исследования свидетельствуют, что при неудовлетворительном контроле гликемии структурные изменения в почках у больных СД 1-го типа начинают формироваться в первые годы заболевания, при нормальной ЭАМ. Выраженность структурных изменений в почках на ранних стадиях ДН зависит от качества контроля гликемии, длительности заболевания, величины альбуминурии и уровня АД.

Выводы

1. Морфологические изменения в почках у больных СД 1-го типа появляются в первые годы болезни, при нормальном уровне альбуминурии и проявляются гипертрофией клубочков, склерозом стенки капилляров, дистрофией клеток клубочков и канальцев.

2. С наличием микроальбуминурии у больных СД 1-го типа связаны следующие морфологические изменения:

— при световой микроскопии: увеличение объема мезангия клубочков, перигломерулярный склероз, уменьшение процента подоцитов в клубочках, атрофия эпителиоцитов канальцев, склероз интерстиция и артериол, полный склероз отдельных клубочков;

— при электронной микроскопии: утолщение и ретракция малых отростков подоцитов, утолщение и нарушение структуры клубочковых и канальцевых базальных мембран, уменьшение числа фенестр эндотелия в капиллярах клубочков.

3. Выраженность изменений в почках на ранних стадиях ДН определяют гипергликемия, длительность СД, экскреция альбумина и уровень АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Asanuma K., Mundel P. // Clin. Exp. Nephrol. — 2003. — Vol. 7, N 4. — P. 255–259.
3. Bamri-Ezzine S., Ao Z. J., Londono I. et al. // Lab. Invest. — 2003. — Vol. 83, N 7. — P. 1069–1080.
4. Chen H. C., Chen C. A., Guh J. Y. et al. // Life Sci. — 2000. — Vol. 67, N 19. — P. 2345–2353.
5. Dalla Vestra M., Masiero A., Roiter A. M. et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, N 4. — P. 1031–1035.
6. Gilbert R. E., Cooper M. E. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56, N 5. — P. 1627–1637.

7. Meyer T. W., Bennett P. H., Nelson R. G. // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42, N 11. — P. 1341–1344.
8. Mifsud S. A., Allen T. J., Bertram J. F. et al. // *Diabetologia*. — 2001. — Vol. 44, N 7. — P. 878–882.
9. Morcos M., Sayed A. A., Bierhaus A. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51, N 12. — P. 3532–3544.
10. Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1379–1383.
11. Olsen S. // *The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus* / Ed. C. E. Mogensen. — Boston, 1994. — P. 141–150.
12. Osterby R. // *Diabetologia*. — 1992. — Vol. 35, N 9. — P. 803–812.
13. Osterby R., Hartmann A., Bangstad H. J. // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45, N 4. — P. 542–549.
14. Pagtalunan M. E., Miller P. L., Jumping-Eagle S. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, N 2. — P. 342–348.
15. Steffes M. W., Schmidt D., McCreery R. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59, N 6. — P. 2104–2113.
16. Susztak K., Raff A. C., Schiffer M., Bottinger E. P. // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, N 1. — P. 225–233.
17. White K. E., Bilous R. W., *Diabiopsies Study Group* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, N 6. — P. 1437–1440.
18. Yamagishi S., Inagaki Y., Okamoto T. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, N 2. — P. 464–473.

Поступила 16.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 617.58-02:616.379-008.64]-089.87:616-084

М. Б. Анциферов, Е. Ю. Комелягина, А. К. Волковой, Н. А. Мыскина

СИСТЕМА ПРОФИЛАКТИКИ АМПУТАЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ В МОСКВЕ

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения Москвы

Синдром диабетической стопы (СДС), диабетическая стопа — инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [5]. СДС представляет собой терминальную стадию развития таких поздних осложнений сахарного диабета (СД), как нейропатия и снижение магистрального кровотока нижних конечностей (макроангиопатия). Нет сомнений в том, что данное осложнение является одним из самых тяжелых с медико-социальной и экономической точек зрения. Высокие послеампутиационная летальность и частота повторных ампутаций, инвалидизация больных, большие затраты, связанные с последующим ведением данной категории больных, выраженное снижение качества жизни не только самих инвалидов, но и их родственников — это далеко не полный перечень последствий высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД [1]. Сент-Винсентская декларация в 1989 г. провозгласила одной из главных задач клинической диабетологии "...снижение, по крайней мере, в два раза числа ампутаций конечностей по поводу обусловленной диабетом гангрены" к 2000 г. [2]. К началу XXI века лишь 5 стран мира доложили о достоверном снижении количества высоких ампутаций: Швеция, Дания, Италия, Великобритания и Нидерланды [12].

В целом число ампутаций нижних конечностей продолжает расти. Разрыв между частотой ампутаций у больных и у лиц без СД также увеличивается [12]. Например, в Бразилии риск ампутаций нижних конечностей у больных СД в 100 (!) раз выше, чем у людей без СД [5]. Совершенно удручающая ситуация складывается в развивающихся странах: растет число больных СД, большинство из которых имеют низкий социально-экономический статус. Во многих государствах (страны Западного побережья Тихого океана, Индия, страны Африки) обеспечение населения медикаментами затруднено, а

доступность медицинской помощи очень низкая [5, 15]. Но даже в государствах со стабильной экономической количеством ампутаций нижних конечностей у больных СД не уменьшается или уменьшается незначительно [16, 18]. Одной из причин этого можно считать возрастающее число больных СД. Однако в Нидерландах при анализе частоты высоких ампутаций с 1991 по 2001 г. было снижено количество ампутаций. При этом количество больных СД в этой стране за 10 лет значительно возросло [21]. Частота ампутаций в регионах одной и той же страны различается. Так, в Великобритании выявлена выраженная вариабельность частоты ампутаций в 4 городах: Лидс, Лейкестер, Мидлсбург и Шеффилд [10]. В Нидерландах отмечено 4-кратное различие в частоте высоких ампутаций между 27 регионами [20]. В США географическая вариабельность частоты ампутаций различалась в 8 раз [25]. Для объяснения подобных фактов необходимо отметить, что профилактические мероприятия по снижению количества высоких ампутаций нижних конечностей у больных СД делят на первичные и вторичные.

Комплекс первичных лечебно-профилактических мероприятий направлен на выявление больных, имеющих риск развития СДС, и наблюдение за ними с целью предотвращения ампутаций. Вторичная профилактика высоких ампутаций нижних конечностей — лечение больных с уже развившимся СДС. В данном случае для достижения цели — предотвращения ампутации — необходима четкая, хорошо организованная работа междисциплинарной команды. Участниками команды являются специалисты, вовлеченные в процесс ведения больного с СДС, — эндокринолог, хирург, сосудистый хирург, ортопед, специально обученная медицинская сестра, подиатр (специалист со специальным медицинским образованием по уходу за ногами — в России данная специальность официально не зарегистрирована.) В зависимости от формы и тяжести поражения нижних конечностей состав

команды может меняться, но основным условием ее успешной работы является преемственность оказания медицинской помощи и доступность со стороны каждого из участников [3,4].

В одной и той же стране доступность междисциплинарной команды не является повсеместной. В частности, в Ливеркузене (Германия) за 8 лет частота ампутаций не изменилась и этот факт был связан с недостаточным развитием сосудистой хирургии и отсутствием междисциплинарной команды в клинике города [18].

Как указывалось выше, первичные профилактические мероприятия направлены на выявление больных групп риска и наблюдение за ними. В Международном соглашении по диабетической стопе подходы к профилактике СДС представлены следующим образом [5]:

1. Выявление пациентов, имеющих высокий риск образования язвы.
2. Регулярный осмотр и обследование пациентов с высоким риском образования язвы.
3. Обучение пациентов, членов их семей и медицинского персонала правилам ухода за ногами.
4. Подбор соответствующей обуви.
5. Лечение сопутствующей патологии, не являющейся непосредственной причиной образования язвенных дефектов, но способствующей прогрессированию СДС (например, контроль артериальной гипертензии, дислипидемии).

В свою очередь, исходя из принципов доказательной медицины, в настоящее время выделяют следующие факторы риска развития СДС:

- язвы/ампутации в анамнезе;
- нарушение защитной чувствительности (пациент не чувствует укола "тупой" иглой, прикосновения монофиламента массой 10 г);
- нарушение вибрационной чувствительности;
- отсутствие ахилловых рефлексов;
- отсутствие пульсации хотя бы на одной из 4 артерий стоп;
- пациент проживает один;
- курение.

Популяционная значимость отдельных факторов риска в разных странах различна. Так, в сравнительном многоцентровом исследовании, включающем клиники Германии, Танзании и Индии, было продемонстрировано, что вклад периферической нейропатии в развитие язвенных дефектов стоп практически одинаков во всех центрах (79, 84 и 80% соответственно). Однако влияние снижения магистрального кровотока нижних конечностей было выше в Германии (48%) по сравнению с Танзанией (14%) и Индией (13%). Полученные факты можно объяснить этническими различиями обследованных популяций, меньшим процентом курящих и более молодым возрастом больных в Танзании и Индии [14]. Кроме того, было показано, что для африканской популяции больных СД в отличие от европейцев не характерны трещины, сухость кожных покровов стоп и мозоли. Также у африканцев крайне редко встречаются язвенные дефекты стоп вследствие пролежней. Между тем основной причиной возникновения СДС у данной категории больных является отсутствие обучающих программ по правилам ухода за ногами [24]. Подобный ана-

лиз факторов риска в каждой конкретной стране очень важен, так как помогает формировать комплекс первичных профилактических мероприятий.

Неотъемлемой частью профилактических программ является обучение пациентов и членов их семей правилам ухода за ногами. Однако анализ роли обучения пациентов способам профилактики язвенного образования выявил, что в целом методология таких программ не отработана, что приводит к достаточно противоречивым результатам [19]. Очень наглядно роль различных обучающих программ продемонстрирована в ряде проспективных исследований. Сравнивали 2 группы пациентов с риском развития СДС: в одной группе проводилось обучение по специальной программе, уделяющей особое внимание проблеме профилактики диабетической стопы, в другой — нет. Через год в группе необученных пациентов язвенные дефекты возникали в 3 раза чаще [6]. В другом исследовании также сравнивали 2 группы пациентов: в одной больные обучались по обычной программе, в другой — нет. Через год никакой разницы в частоте возникновения и рецидивов язвенных дефектов стоп не выявлено [7].

Процесс обучения является сложным и многофакторным, при этом нельзя недооценивать роль самого пациента. В этой связи в последнее время повышенное внимание уделяется особенностям поведения пациентов, имеющих риск развития СДС, особенно их возможности выполнять рекомендации врача по уходу за ногами. Было выявлено, что ключевыми факторами, определяющими адекватное отношение пациента к рекомендациям врача по уходу за ногами, является четкое понимание того, как развивается данное осложнение, к чему приводит потеря чувствительности, что происходит со стопой, если человек носит неудобную обувь, регулярно не осматривает ноги, не увлажняет кожу и т. д. Напротив, довольно распространенная модель восприятия диабетической нейропатии как следствия плохой циркуляции крови способствовала неадекватному отношению к уходу за ногами. Не подтвердилась гипотеза о том, что часть пациентов с СД игнорируют возможный риск образования язвы или гангрены, ограждая себя от эмоционального стресса. Результаты последних работ демонстрируют, что только угроза возможной ампутации конечности была ассоциирована с адекватным поведением по уходу за ногами [23]. Основываясь на полученных данных, эксперты рекомендуют включать в процесс обучения отдельные занятия по уходу за ногами с демонстрационным материалом и интерактивной частью [3, 17]. Основным результатом обучения является изменение поведения пациента. Одного страха возникновения язвы или ампутации недостаточно для формирования положительной мотивации с целью изменения поведенческих реакций. Во время занятий пациент должен получить информацию о том, что он сам в состоянии предотвратить возникновение осложнения [17]. В данном аспекте занятия в группе имеют свои преимущества перед индивидуальным курсом, так как общение между пациентами значительно улучшает процесс обучения [8, 13].

Одним из элементов массового обучения пациентов является санитарно-просветительская работа с населением, которая заключается в распространении информации с помощью плакатов, брошюр, теле- и радиопрограмм, видеофильмов и т. д. Эффективность подобного подхода продемонстрирована в ряде развивающихся стран, где медицинская помощь для большого количества больных СД труднодоступна. В частности, в Науру (Западное побережье Тихого океана) на общенациональном уровне была внедрена программа "Полюби свои ноги", которая включала распространение постеров, листовок, больших плакатов с основными правилами ухода за ногами. Кроме того, по телевидению в течение 6 мес демонстрировался 5-минутный видеофильм о правилах ухода за ногами. В результате частота первичных ампутаций нижних конечностей снизилась на 50% [5].

Следующим важным пунктом профилактики высоких ампутаций является правильный подбор обуви. Причиной более чем половины всех ампутаций послужила потертость, обусловленная ношением обуви. В то время как у людей, не страдающих СД, есть защитное чувство боли, не позволяющее им носить неудобную обувь, больные СД с потерей чувствительности могут ходить в неподходящей обуви даже при повреждении кожных покровов стоп [11]. В связи с этим к обуви больных СД, имеющих риск возникновения СДС, предъявляются определенные требования: достаточные глубина и ширина, отсутствие внутренних швов и подноска, мягкая выстилка и т. д. Больным с выраженными нарушениями рекомендовано носить обувь, изготовленную по индивидуальному слепку. В ряде исследований доказано, что использование специальной обуви достоверно снижает риск рецидивов язвенных дефектов стоп [9, 21, 26]. Но в реальной жизни обеспечить больных подобной обувью не всегда возможно по ряду причин: высокая стоимость, недостаточное количество специалистов по пошиву такой обуви, нежелание пациентов ее носить.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту действий, полноценное внедрение профилактических мероприятий достаточно затруднительно. В то же время положительный опыт ряда стран по снижению частоты высоких ампутаций у больных СД свидетельствует прежде всего о том, что при наличии хорошо организованных программ, обязательной поддержке государства выполнение решения Сент-Винсентской декларации — задача вполне реальная.

Учитывая вышеизложенные факты, была инициирована работа по внедрению программы профилактики ампутаций нижних конечностей у больных СД в Москве. Долгосрочной целью данного проекта является проведение специализированных лечебно-профилактических мероприятий на базе кабинетов диабетической стопы, направленных на снижение количества ампутаций нижних конечностей у больных СД, имеющих риск развития СДС.

В системе специализированной помощи больным СД с поражениями нижних конечностей в Москве можно выделить несколько уровней.

1-й уровень — амбулаторные кабинеты диабетической стопы на базе окружных эндокринологических отделений. Их задачи: углубленная диагностика состояний нижних конечностей у больных СД; формирование групп риска; динамическое наблюдение за больными групп высокого риска; лечение больных с язвенными дефектами стоп (СДС); обучение больных и членов их семей в школах диабета; формирование реестра больных СД с поражением нижних конечностей.

В настоящее время на базе 10 окружных эндокринологических отделений организована работа кабинетов диабетической стопы. Каждый кабинет оснащен стандартным набором оборудования для проведения необходимых диагностических процедур и оказания лечебно-профилактической помощи больным СД с поражениями нижних конечностей. В кабинетах работают врачи (эндокринологи, хирурги), прошедшие подготовку по оказанию специализированной помощи больным данной категории.

2-й уровень — специализированные медицинские учреждения, оказывающие сложные виды терапевтической и хирургической помощи больным с трофическими нарушениями стоп разной степени тяжести и проводящие при необходимости ампутации нижних конечностей. На базе отделений гнойной хирургии стационаров ГКБ № 20, 53, 60, 68, 81 и отделения сосудистой хирургии ГКБ № 57 развернуты профильные койки (180) для больных СД с поражениями нижних конечностей. Необходимо отметить, что после открытия специализированных коек в вышеуказанных стационарах отмечается снижение количества высоких ампутаций и тенденция к увеличению оперативных вмешательств в пределах стопы/стоп (табл. 1).

3-й уровень — обеспечение больных ортопедической обувью, соответствующей тяжести их состояния. В настоящее время подобный вид помощи оказывают ряд организаций (ЦППО "Ортомода", ФЦЭРИ, Московская фабрика ортопедической обуви, ЦИТО), однако ее объем остается недостаточным.

Программа профилактики ампутаций нижних конечностей направлена прежде всего на развитие первичных профилактических мероприятий и имеет следующую структуру:

1. Скрининг групп риска развития синдрома диабетической стопы.
2. Создание базы данных и реестра больных с СДС.

Таблица 1

Ампутация нижних конечностей у больных СД в ГКБ № 13, 20, 53, 57, 60, 68, 81 Москвы

Ампутация	2000 г.	2005 г.
Бедро	328 (38)	256 (27)
Голень	70 (6)	123 (13)
Стопа	503 (56)	571 (60)
Всего...	901	950

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

Таблица 2

Категории факторов риска развития СДС [5]

Категория риска	Показатель	Кратность посещений
0	Нет признаков сенсорной нейропатии	1 раз в год
1	Признаки сенсорной нейропатии	1 раз в 6 мес
2	Сенсорная нейропатия и признаки нарушения магистрального кровотока нижних конечностей и/или деформация стопы	1 раз в 3 мес
3	Язвенные дефекты в анамнезе	1 раз в 1–3 мес

3. Санитарно-просветительская работа с населением.

4. Повышение квалификации врачей.

Для выявления больных, имеющих риск развития СДС, и последующего создания реестра пациентов с СДС были разработаны специальные карты, содержащие данные анамнеза, неврологического осмотра, состояния магистрального кровотока. На основании полученных данных больного зачисляются в ту или иную группу риска развития СДС, каждой из которых соответствует необходимая кратность визитов (табл. 2).

Информацию из карт осмотра вносят в компьютерную базу данных с последующим формированием реестра. Таким образом, реестр содержит информацию о больных с СДС и пациентах групп риска.

По данным работы окружных отделений Москвы за 2005 г. была проанализирована 4491 карта скрининга больных, обратившихся за амбулаторной помощью в кабинеты диабетической стопы. Средний возраст обследованных $62,5 \pm 11,7$ года. Пациенты с СД 1-го и 2-го типа составили соответственно 267 (11%) и 4224 (89%). Средняя продолжительность СД $10,6 \pm 8,47$ года. В основном это больные пожилого возраста, в подавляющем большинстве случаев с СД 2-го типа.

Зарегистрировано 404 (9%) пациента с уже имеющимся СДС, из них у 251 (62%) пациента язвенные дефекты развились на фоне нейропатии, у 153 (38%) пациентов — на фоне нейроишемии (рис. 1, 2).

Полученные цифры не отличаются от данных по распространенности СДС в международных ис-

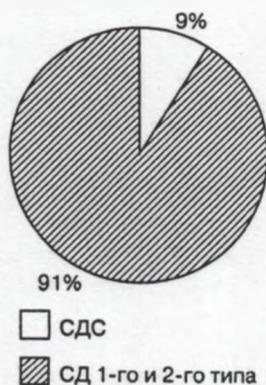


Рис. 1. Распространенность СДС в Москве.



Рис. 2. Распределение больных по различным формам СДС в Москве.

следованиях, которая в среднем составляет 4–10% среди больных СД 2-го типа пожилого возраста [5]. Тот факт, что большинство язвенных дефектов в обследованной выборке возникли на фоне адекватного кровотока развеивает миф о том, что у пожилых больных СД с наличием трофических изменений стоп магистральный кровоток чаще всего снижен. Кроме того, известно, что у нейропатических язвенных дефектов при своевременном обращении прогноз благоприятный.

Тот или иной риск развития СДС имели 2649 (54,2%) пациентов. Распределение по категориям риска показано в табл. 3.

Необходимо отметить, что в литературе практически нет данных о распределении больных по группам риска. Как представлено в табл. 3, у большинства обратившихся за помощью больных риск развития СДС невысок. С одной стороны, это говорит о том, что, возможно, не все больные с высоким риском развития осложнения информированы о работе специализированного кабинета, с другой стороны, обращение на ранней стадии — залог более успешной работы профилактических программ.

С целью санитарно-просветительской работы с населением изданы плакаты и брошюры по уходу за ногами. В ходе подготовки плакатов и брошюр для больных СД были проанализированы факторы, провоцирующие язвенный дефект. В 73% случаев к язвенным дефектам приводили потертость обувь и использование острых предметов при уходе за стопами (обработка ногтевых пластин, удаление гиперкератозов). По данным анкетирования больных СД, экстренно госпитализированных в отделе-

Таблица 3

Распределение по категориям риска развития СДС больных СД, обратившихся за амбулаторной помощью в кабинеты диабетической стопы

Категория риска	Показатель	Число больных
1	Признаки сенсорной нейропатии	1437 (54,2)
2	Сенсорная нейропатия и признаки нарушения магистрального кровотока нижних конечностей и/или деформация стопы	988 (37,2)
3	Язвенные дефекты в анамнезе	224 (8,4)

ния гнойной хирургии, выявлено, что 97% этих пациентов не знали о работе кабинетов диабетической стопы.

Плакаты и брошюры содержат основные правила ухода за ногами и информацию о работе кабинетов диабетической стопы на базе окружных эндокринологических отделений административных округов. Плакаты размещены в 222 лечебно-профилактических учреждениях Москвы.

Следующим важным пунктом программы профилактики ампутаций нижних конечностей является повышение квалификации врачей, которое включает интерактивные семинары и публикации для врачей по вопросам диагностики и лечения больных СД с поражениями нижних конечностей, выступления на научных симпозиумах. В 2005 г. на базе Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения Москвы организована работа интерактивных семинаров: для эндокринологов — "Диагностика и лечение диабетической нейропатии", для хирургов — "Современные подходы к ведению больных сахарным диабетом с поражением нижних конечностей" и "Местное лечение язвенных дефектов у больных сахарным диабетом с поражением нижних конечностей". Кроме того, ежегодно на базе Эндокринологического диспансера проводится семинар с участием как эндокринологов, так и хирургов по итогам прошедшего года.

Программа профилактики ампутаций нижних конечностей у больных СД стартовала в 2005 г. Анализ эффективности предложенных мероприятий можно будет оценить через несколько лет, но уже по итогам работы окружных эндокринологических отделений в 2006 г. общее количество посещений кабинетов диабетической стопы увеличилось на 7%, число обратившихся больных с СДС — на 37%.

В целом можно отметить, что проблемы, которые возникают на пути организации и проведения лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению высоких ампутаций у больных СД во всем мире, носят достаточно общий характер, что подтверждается анализом ситуации в Москве. Совместные усилия разных специалистов в рамках региональных программ органов здравоохранения способны изменить ситуацию в лучшую сторону.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом: Сборник лекций для врачей / Под ред. М. Б. Анциферова. — М.
2. Анциферов М. Б., Ростовцева Я. Г. Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных. — М., 1997.
3. Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. Синдром диабетической стопы. — М., 1998.
4. Дедов И. И., Удовиченко О. В., Галстян Г. Р. Диабетическая стопа. — М., 2005.
5. Международное соглашение по диабетической стопе. — 1999.
6. Barth R., Campbell L. V., Allen I. I. // *Diabet. Med.* — 1991. — Vol. 8. — P. S111—S117.
7. Bloomgarden Z. T., Karmally W., Metzger I. // *Diabetes Care.* — 1987. — Vol. 10. — P. 263—267.
8. Bott U., Schattienberg S. et al. // *Diabet. Rev. Int.* — 1996. — Vol. 5. — P. 12—14.
9. Busch K., Chantelau E. // *Diabet. Med.* — 2003. — Vol. 20. — P. 665—669.
10. Canavan R., Connolly V., Airey M. et al. // *Diabetic Foot.* — 2003. — P. 82—89.
11. Chantelau E. // Boulton A., Connor H., Cavanagh P. *The Foot in Diabetes.* — 3-rd Ed. — Chichester, 2000. — P. 131—143.
12. Edmonds M. E. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 20. — Suppl. 1. — P. s9—s12.
13. Maldonato A., Bloise D., Ceci M. et al. // *Patient Educ. Couns.* — 1995. — Vol. 26. — P. 57—66.
14. Morbach S., Mollenberg J., Ochs H. // *Diabetologia.* — 2000. — Vol. 43. — Suppl. 1. — P. A244. — Abstr. 934.
15. Ramachandran A. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 20. — Suppl. 1. — P. s19—s22.
16. Reiber G. E. // Levin and O'Neal's *The Diabetic Foot.* — 6-th Ed. — 2001. — P. 13—32.
17. Spraul M. // Boulton A., Connor H., Cavanagh P. *The Foot in Diabetes.* — 3-rd Ed. — 2000. — P. 111—121.
18. Trautner C., Haastert B., Spraul M. et al. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 855—859.
19. Valk G. D., Kriegsman D. M., Assendelft W. // *The Cochrane Library.* — Chichester, 2004. — Issue 1.
20. Van Houtum W. H., Lavery L. A. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1996. — Vol. 31. — P. 125—132.
21. Van Houtum W. H., Rowerda J. A., Ruwaard D. et al. // *Congress of the International Diabetic Federation, Paris, 24—29 August, 2003.* — P.
22. Veitenhansel M., Heirl F. X., Landgraf R. // *Congress of the International Diabetic Federation, Paris, 24—29 August, 2003.* — P.
23. Vileikyte L., Rubin R., Leventhal H. // *Diabet. Metab. Res. Rev.* — 2004. — Vol. 20. — Suppl. 1. — P. s13—s17.
24. Wikblad K., Smide B., Bergstorm A. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 1997. — Vol. 37. — P. 185—192.
25. Wrobel J. S., Mayfield J. A., Reiber G. E. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 860—864.
26. Zimny S., Schatz H., Pfohl U. // *Diabet. Med.* — 2003. — Vol. 20. — P. 622—625.

Поступила 02.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-06:616.61-008.1]-055.5/7-092-07

А. Н. Тюльпаков¹, П. М. Рубцов², А. Н. Шандин¹.

СЕМЕЙНЫЙ ВАРИАНТ НЕФРОГЕННОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА С ЧАСТИЧНО СОХРАННОЙ КОНЦЕНТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГОМОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ D150E В ГЕНЕ АКВАПОРИНА-2 (AQP2)

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва; ²Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, Москва

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) является гетерогенным заболеванием, в этиопатогенезе которого могут иметь значение как приобретенные, так и врожденные факторы. Впервые в отечественной практике нами представлено наблюдение семейного варианта ННД, обусловленного дефектом аквапорина-2.

У мальчика 9 лет и девочки 2 лет, рожденных от близкородственного брака, с первых месяцев жизни наблюдалась полидипсия и полиурия. Проба с лишением жидкости у обоих детей показала способность частично концентрировать мочу, с увеличением осмоляльности мочи от 160 до 614 мосмоль/кг у мальчика и от 247 до 487 мосмоль/кг у девочки. Осмоляльность плазмы крови при этом у мальчика изменялась от 229 до 252 мосмоль/кг, а у девочки — от 270 до 283 мосмоль/кг. После перорального приема 10 мкг минирина осмоляльность мочи не менялась. dDAVP-тест с интраназальным введением 20 мкг минирина показал повышение концентрации факторов свертывания (фактор VIII и фактор Виллебранда) в плазме крови. Молекулярно-генетический анализ гена AQP2 у обоих детей выявил гомозиготную миссенс-мутацию в экзоне 2, приводящую к замене аспарагиновой кислоты на глутаминовую в позиции 150 (D150E). Их мать, у которой не было клиники ННД, оказалась гетерозиготной по этой мутации.

В результате мы обнаружили мутацию D150E в гене AQP2 у 2 сибсов с ННД и частично сохраненной концентрационной функцией почек.

Ключевые слова: нефрогенный несахарный диабет, аквапорин-2 (AQP2)

Nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is a heterogeneous disease in the etiopathogenesis of which acquired and congenital factors may be of importance. The authors describe a case of the familial type of NDI caused by aquaporin-2 deficiency. A 9-year-old boy and a 2-year-old girl, born to closely related parents, were observed to have polydipsia and polyuria in the first months of life. A water deprivation test carried out in both children indicated the capacity of partially concentrate urine (urinary osmolality being increased from 160 to 614 mOsmol/kg in the boy and from 247 to 487 mOsmol/kg in the girl). At the same time, plasma osmolality changed from 229 to 252 mOsmol/kg in the boy and from 270 to 283 mOsmol/kg in the girl. Urinary osmolality remained unchanged after oral administration of minirin, 10 µg. The dDAVP test using intranasal minirin, 20 µg, showed the elevated plasma concentrations of clotting factors (factor VIII and von Willebrand factor). Molecular genetic analysis of the AQP2 gene in both children revealed homozygous missense mutation in exon 2, leading to the substitution of aspartic acid for glutamic acid in position 150 (D150E). Their mother without clinical signs of NDI was found to be this mutation heterozygous.

Therefore, D150E mutation in the AQP2 gene was detected in 2 siblings with NDI and partially preserved renal concentration function.

Key words: nephrogenic diabetes insipidus, aquaporin-2 (AQP-2).

Нефрогенный несахарный диабет (ННД) характеризуется неспособностью почек концентрировать мочу в ответ на действие вазопрессина. Он бывает врожденным или приобретенным. Причинами приобретенного ННД могут быть гипокалиемия, гиперкальциемия, лечение препаратами лития, обструкция мочевыводящих путей, а также инфекционное, сосудистое и любое другое поражение почек, приводящее к нарушению их концентрационной функции [16].

Врожденный ННД встречается значительно реже и имеет генетическую природу. Примерно в 90% случаев он обусловлен дефектами рецептора к вазопрессину (V₂) и имеет X-сцепленный тип наследования. В настоящее время описано больше 180 мутаций гена AVPR2, кодирующего вазопрессинорный рецептор. В остальных случаях заболевание наследуется аутосомно-рецессивно (9%) или аутосомно-доминантно (1%) и обусловлено мутациями гена AQP2, кодирующего регулируемый вазопрессином водный канал собирательных трубочек почек [2, 8, 16]. К настоящему времени описано 36 мутаций гена AQP2.

Кроме того, различают полную и частичную формы заболевания (с полной и частичной потерей

чувствительности к вазопрессину). Последнюю обычно бывает очень трудно отличить от нервной полидипсии, возникающей в результате нарушения центра жажды.

Мы описываем 2 сибсов с врожденным ННД с частичной резистентностью к вазопрессину, обусловленным мутацией гена AQP2.

Материалы и методы

Клиническое описание случаев. Нами обследованы брат с сестрой, рожденные от близкородственного брака (рис. 1). Мальчик — от 1-й беременности, роды в срок, протекали без осложнений. Раннее развитие без особенностей. Часто болел ОРВИ. С первых месяцев жизни отмечались жажда, полиурия, повышенная утомляемость, никтурия. В возрасте 3 лет по месту жительства ему был поставлен диагноз несахарный диабет. С этого времени мальчик принимал минирин в дозе 0,1—0,3 мг/сут без особого эффекта. Со слов матери, реакция была редкой и незначительной. Временами он по 2—4 ч обходился без воды, а мог за 1 ч выпить 1—1,5 л. При обращении к нам в возрасте 9,5 года его суточный диурез варьировал от 6 до 10 л/сут (7—12

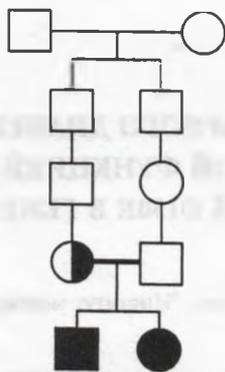


Рис. 1. Родословная семьи.

мл/кг/ч). Мальчик не отставал ни в росте, ни в психомоторном развитии (рост 135,7 см, SDS роста = +0,15, масса тела 35 кг).

Девочка обследована нами уже после установления диагноза у ее брата. У нее также с первых дней жизни отмечались жажда, нарушения аппетита. В возрасте с 3 до 9 мес наблюдались необъяснимые подъемы температуры. Часто болела ОРЗ (до 6–7 раз в год). Ребенок капризный, раздражительный. На момент обследования в возрасте 2 лет суточный диурез составлял до 2–3 л/сут. Физическое развитие соответствовало возрасту (рост 90,5 см, SDS роста = +1,23, масса тела 13,4 кг).

Методы. У обоих детей проводились неоднократное исследование водно-электролитного баланса с определением количества выпитой и выделенной жидкости, осмоляльности сыворотки крови и мочи, а также определение относительной плотности мочи и сывороточных концентраций электролитов. Водно-электролитный баланс исследовали при свободном режиме приема жидкости, а также на фоне пробы с лишением жидкости.

dDAVP-тест выполнен нами в 2 вариантах: в 1-м (2-часовом) минирин давали per os в дозе 0,1 мг, при 2-м (4-часовом) вводили интраназально в дозе 0,2 мг. За 30 мин до введения минирина и далее каждые 30 мин собирали образцы мочи и крови, измеряли АД и пульс. В каждой полученной порции мочи определяли ее количество, относительную плотность, содержание Na^+ и K^+ . Образцы плазмы собирали для оценки осмоляльности, содержания Na^+ , K^+ , креатинина, а также фактора VIII и фактора Виллебранда. Осмоляльность мочи и плазмы крови измеряли с помощью криосмометра. Для определения факторов кровь собирали в отдельные пробирки с цитратом, центрифугировали

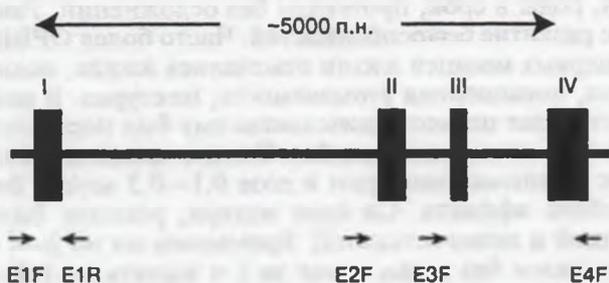


Рис. 2. Используемые праймеры.

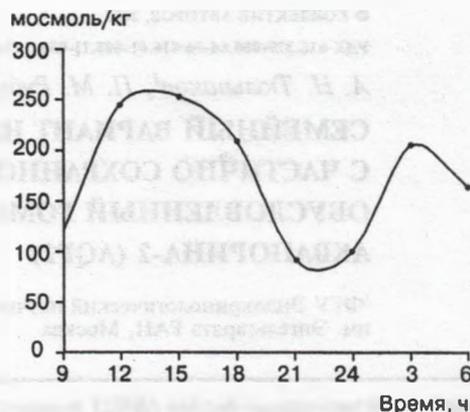


Рис. 3. Суточные изменения осмоляльности мочи у мальчика.

немедленно после получения и замораживали. Содержание факторов определяли на автоматическом коагулометре СА-1500 ("Sysmex", Япония). Концентрацию фактора IX определяли при помощи клоттинг-теста (одностадийным методом) с использованием фактора IX дефицитной плазмы. Концентрация фактора Виллебранда выявляли иммуноферментным методом с использованием набора для определения фактора Виллебранда.

Молекулярно-генетические исследования. Образцы крови для генетического исследования были взяты у обоих сибсов и у матери.

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали 2 фрагмента геномной ДНК, включающие экзон 1–4 гена AQP2 и примыкающие к ним участки интронов: фрагмент E1 (536 п.н., экзон 1) и фрагмент E2–4 (1720 п.н., экзоны 2–4) (рис. 2). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора MinElute PCR Purification Kit ("Qiagen"), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 3100 ("Applied Biosystems", США). Секвенирование ДНК проводили в Межинститутском центре коллективного пользования "ГЕНОМ" ИМБ РАН (<http://www.genome-centre.narod.ru/>), организованном при поддержке РФФИ (грант №00-04-55000).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании использовали следующие олигонуклеотиды (см. рис. 2):

AQ2_1F: 5'-GCC TTG AGA AAG AGA GCG ATA G-3',
 AQ2_1R: 5'-CAG AGC CCA TCC CTC CCA TCT C-3',
 AQ2_2F: 5'-CGT CTG GCA AGC CCA GGT GTT C-3',
 AQ2_3F: 5'-CCT TTA GGC TGA GGT CAA G-3',
 AQ2_4R: 5'-CAC GTC CAG GAA GCA GCT ACT C-3'.

Результаты

Данные лабораторных исследований. В анализе суточной мочи по Зимницкому у мальчика неизменно наблюдалась гипоизостенурия (с макси-

Таблица 1

Проба с лишением жидкости у мальчика

Время, ч	Объем мочи, мл	Удельный вес мочи	Осмоляльность мочи (0,6—1,2 осмоль/кг)	Осмоляльность плазмы (0,28—0,3 осмоль/кг)	Na ⁺ плазмы (120—150 ммоль/л)	K ⁺ плазмы (3,6—5,3 ммоль/л)
0	100	1003	0,339	0,305	140,8	3,6
3	100	1007	0,410	0,282	142,2	4,3
6	100	1009	0,448	0,283	141,8	3,6

мальным удельным весом мочи не более 1005—1006). Осмоляльность мочи во всех порциях была низкой и колебалась в пределах от 92 до 253 мосмоль/кг (рис. 3). У девочки удельный вес мочи во всех порциях был равен 1000.

У мальчика при проведении пробы с лишением жидкости осмоляльность мочи возросла от 160 до 614 мосмоль/кг (с одновременным увеличением удельного веса до 1012—1013), тогда как осмоляльность плазмы существенно не менялась и варьировала в пределах от 229 до 252 мосмоль/кг. Содержание Na⁺ в плазме было в пределах нормы, хотя и было ближе к верхней границе (колебалось от 135,6 до 144,2 ммоль/л). Содержание K⁺ в плазме также

Таблица 2

Проба с лишением жидкости у девочки

Время, ч	Объем мочи, мл	Удельный вес мочи	Осмоляльность мочи (0,6—1,2 осмоль/кг)	Осмоляльность плазмы (0,28—0,3 осмоль/кг)	Na ⁺ плазмы (120—150 ммоль/л)	K ⁺ плазмы (3,6—5,3 ммоль/л)
0	100	1002	0,247	0,270	138,2	4,3
3	50	1004	0,334	0,272	139,8	4,1
6	40	—	0,487	0,283	139,0	4,0

Примечание. Прочерк — не определялось.

было в норме (от 3,89 до 5,03 ммоль/л; данные не представлены).

При повторной пробе через 6 мес осмоляльность мочи увеличивалась с 339 до 448 мосмоль/кг (с увеличением удельного веса до 1009), а осмоляльность плазмы колебалась от 282 до 352 мосмоль/кг. Уровень Na⁺ плазмы не изменился, но появилась тенденция к гипокалиемии (табл. 1).

Данные лабораторного исследования девочки представлены в табл. 2. При лишении жидкости она также, как и брат, могла частично концентрировать мочу.

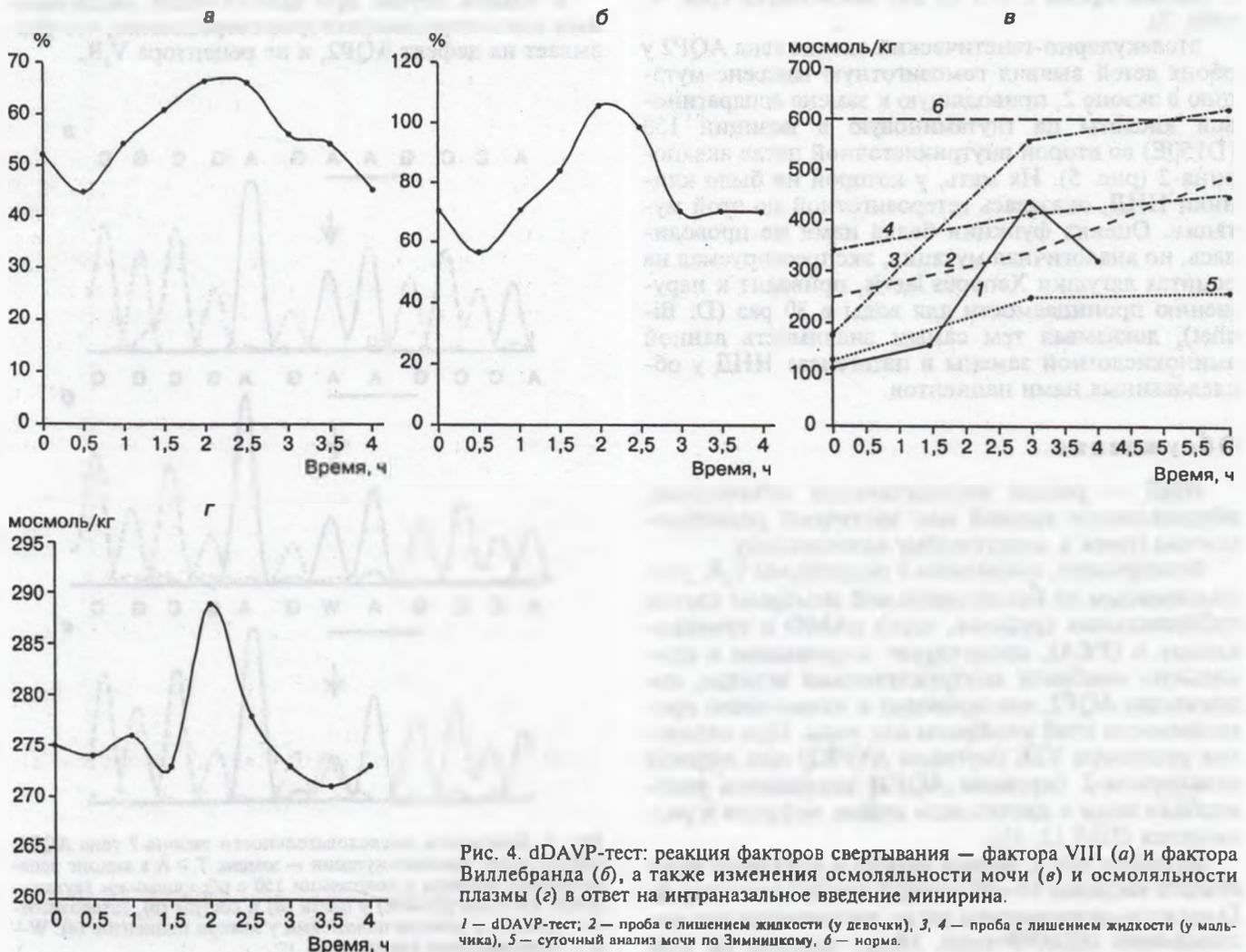


Рис. 4. dDAVP-тест: реакция факторов свертывания — фактора VIII (а) и фактора Виллебранда (б), а также изменения осмоляльности мочи (в) и осмоляльности плазмы (г) в ответ на интраназальное введение минирина.

1 — dDAVP-тест; 2 — проба с лишением жидкости (у девочки), 3, 4 — проба с лишением жидкости (у мальчика), 5 — суточный анализ мочи по Зимницкому, 6 — норма.

Данные dDAVP-теста

Время, мин	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Норма
Ведение dDAVP (20 мкг)		↓									
АД, мм рт. ст.	90/60	90/50	90/50	90/50	86/46	90/50	90/60	90/50	98/60	98/60	
PS, ударов в мин	62	60	66	72	68	76	78	80	84	84	
Объем мочи, мл	450				300			60		15	
Удельный вес мочи	1000				1000			1005		—	
Осмоляльность мочи, осм/кг	0,110				0,152			0,434		0,319	0,6—1,2
Na ⁺ в моче, ммоль/л	—				—			44,4		37,6	54—150
K ⁺ в моче, ммоль/л	—				—			37,7		51,4	20—80
Осмоляльность плазмы, осм/кг	0,275	0,275	0,274	0,276	0,273	0,289	0,278	0,273	0,271	0,273	0,28—0,3
Na ⁺ плазмы, ммоль/л	138,6	139,4	134	132	129,5	138,8	130,4	137,6	135,5	134,7	120—150
K ⁺ плазмы, ммоль/л	4,9	4,9	3,3	3,3	3,6	3,6	3,4	3,6	3,4	3,5	3,6—5,3
Креатинин плазмы, мкмоль/л	31	27	31	33	33	36	31	32	31	31	62—106
Фактор VIII, %	52	52	44,7	54	60,8	66,2	65,8	56	54	45,1	50—150
Фактор Виллебранда, %	70	70	56	70	84	105	98	70	70	70	50—150

После dDAVP-теста (минирин 0,1 мг) *per os* ни осмоляльность, ни удельный вес мочи практически не менялись (данные не представлены).

При интраназальном введении минирина наблюдалось увеличение содержания факторов свертывания (фактор VIII повысился в 1,3 раза, а фактор Виллебранда — в 1,5 раза). При этом также возростала осмоляльность мочи (до 0,434 мосмоль/кг) и плазмы крови с 275 до 289 мосмоль/кг (рис. 4, табл. 3).

Молекулярно-генетический анализ гена AQP2 у обоих детей выявил гомозиготную миссенс-мутацию в экзоне 2, приводящую к замене аспарагиновой кислоты на глутаминовую в позиции 150 (D150E) во второй внутриклеточной петле аквапорина-2 (рис. 5). Их мать, у которой не было клинических признаков ННД, оказалась гетерозиготной по этой мутации. Оценка функции белка нами не проводилась, но аналогичная мутация, экспрессируемая на ооцитах лягушки *Xenopus laevis*, приводит к нарушению проницаемости для воды в 30 раз (D. Vichet), доказывая тем самым значимость данной аминокислотной замены в патогенезе ННД у обследованных нами пациентов.

Обсуждение

ННД — редкое наследственное заболевание, обусловленное полной или частичной резистентностью почек к эндогенному вазопрессину.

Вазопрессин, связываясь с рецептором V₂R, расположенным на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек, через цАМФ и протеинкиназу А (РКА), стимулирует встраивание в апикальную мембрану внутриклеточных везикул, содержащих AQP2, что приводит к повышению проницаемости этой мембраны для воды. При патологии рецептора V₂R (мутации AVPR2) или дефекте аквапорина-2 (мутации AQP2) нарушается реабсорбция воды в дистальном отделе нефрона и развивается ННД [2, 16].

Отличить эти 2 формы можно с помощью экзогенного введения 10—40 мкг (0,3 мкг/кг) дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина *per os*, внутривенно или ингаляционно (dDAVP-тест). Метод основан на том,

что рецептор к вазопрессину V₂R экспрессируется не только в почках, но также в клетках эндотелия сосудов. Стимуляция рецептора вазопрессином не только способствует активации аквапорина-2 и соответственно концентрированию мочи, но и повышает в плазме крови уровни факторов VIII, Виллебранда и тканевого активатора плазминогена. Этого не наблюдается при мутациях рецептора V₂R.

В нашем случае при dDAVP-тесте увеличивалась концентрация факторов свертывания, что указывает на дефект AQP2, а не рецептора V₂R.

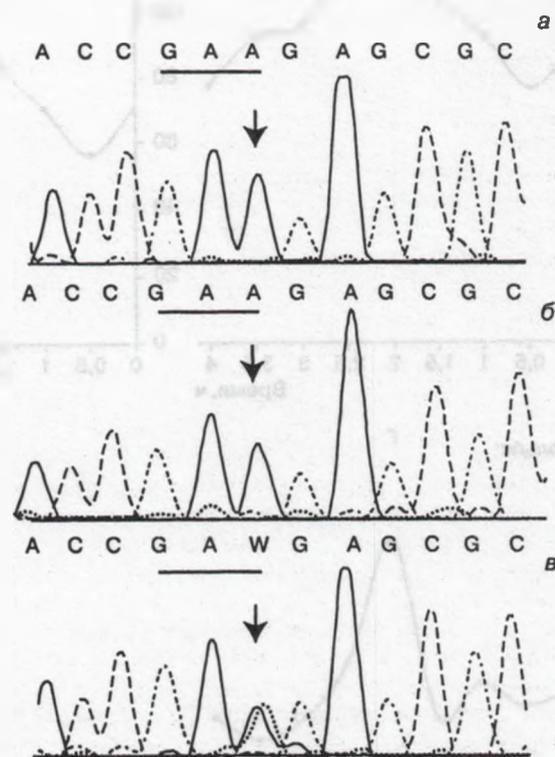


Рис. 5. Фрагменты последовательности экзона 2 гена AQP2: гомозиготная миссенс-мутация — замена Т > А в кодоне аспарагиновой кислоты в положении 150 с образованием глутаминовой кислоты (D150E) у брата (а) и сестры (б), гетерозиготная мутация в данном положении у матери пациентов (в). W — полимеразные нуклеотиды.

Таблица 4

Мутации гена AQP2

Мутация	Домен	Экзон	Тип мутации	Автор	Регион	Генотип	Тип наследования	Форма ННД
L22V	TM1	1	Миссенс	Canfield, 1997		L22V+C181W	Рецессивный	Частичная
L28P	TM1	1	"	Marr, 2002		Гомозиготная	"	Полная
A47V	TM2	1	"	Marr, 2002		"	"	"
Q57P	TM2	1	"	Lin, 2002	Китай	Q57P+G100V	"	"
G64R	B	1	"	van Lieburg, 1994	Италия	Гомозиготная	"	"
N68C	B	1	"	Mulders, 1997	Турция	"	"	"
V71M	B	1	"	Bichet, 1995; Marr, 2002	Пакистан	"	"	"
R85X	B	1	Нонсенс	Vargas Poussou, 1997	Турция	"	"	"
G100X	TM3	1	"	Hochberg, 1995	Арабы-бедуины	"	"	"
G100V	TM3	1	Миссенс	Lin, 2002	Китай	Q57P+G100V	"	"
T125M	C	2	"	Goji, 1998	Япония	T125M+G175R	"	"
T126M	C	2	"	Mulders, 1997	Шри-Ланка	Гомозиготная	"	"
A147T	TM4	2	"	Mulders, 1997	Австрия	"	"	"
D150E	D	2	"	Bichet, 2004	Канада	D150E+G196D	"	"
					Россия	Гомозиготная	"	Частичная
V168M	TM5	2	"	Vargas Poussou, 1997; Boccalandro, 2005	Европа	V168M+S216P	"	Полная
					Мексика	Гомозиготная	"	Частичная
G175R	TM5	2	"	Goji, 1998	Япония	T125M+G175R	"	Полная
C181W	E	3	"	Canfield, 1997		L22V+C181W	"	Частичная
P185A	E	3	"	Bichet, 1995; Marr, 2002	Германия	Гомозиготная	"	Полная
R187C	E	3	"	van Lieburg, 1994	Голландия	R187C+S216P	"	"
A190T	E	3	"	Bichet, 1995; Kuwahara, 1998		A190T+R262L	"	"
V194I	E	3	"	Marr, 2002		V194I+C652delC	"	"
G196D	E	3	"	Bichet, 2004	Канада	D150E+G196D	"	"
W202C	E	3	"	Oksche, 1996	Турция	Гомозиготная	"	"
S216P	TM6	4	"	van Lieburg, 1994; Vargas Poussou, 1997	Голландия	R187C+S216P	"	"
					Европа	V168M+S216P	"	"
E258K	С-конец	4	"	Mulders, 1998		Гетерозиготная	Доминантный	"
P262L	С-конец	4	"	Bichet, 1995; Kuwahara, 1998		A190T+R262L	Рецессивный	"

При приеме per os 0,1 мг минирина (в отличие от интраназального) ни осмоляльность, ни удельный вес мочи практически не менялись, что говорит о резистентности к вазопрессину, т. е. о ННД.

Увеличение осмоляльности мочи при интраназальном введении 0,2 мг минирина в ходе dDAVP-теста, вероятно, можно объяснить не ответом на препарат, а тем, что во время исследования ребенок не получал жидкости. В пользу этого говорит сходное изменение осмоляльности на пробе с лишением жидкости. Вторая возможная причина заключается в том, что резистентность к вазопрессину частична и доза минирина была в 2 раза больше.

Обнаружение мутации гена AQP2 позволило полностью подтвердить диагноз.

Ген AQP2 находится на 12q13, состоит из

4 экзонов и кодирует вазопрессинрегулируемый водный канал, расположенный на апикальной мембране клеток собирательных трубочек почек. Мутации этого гена вызывают аутосомно-рецес-

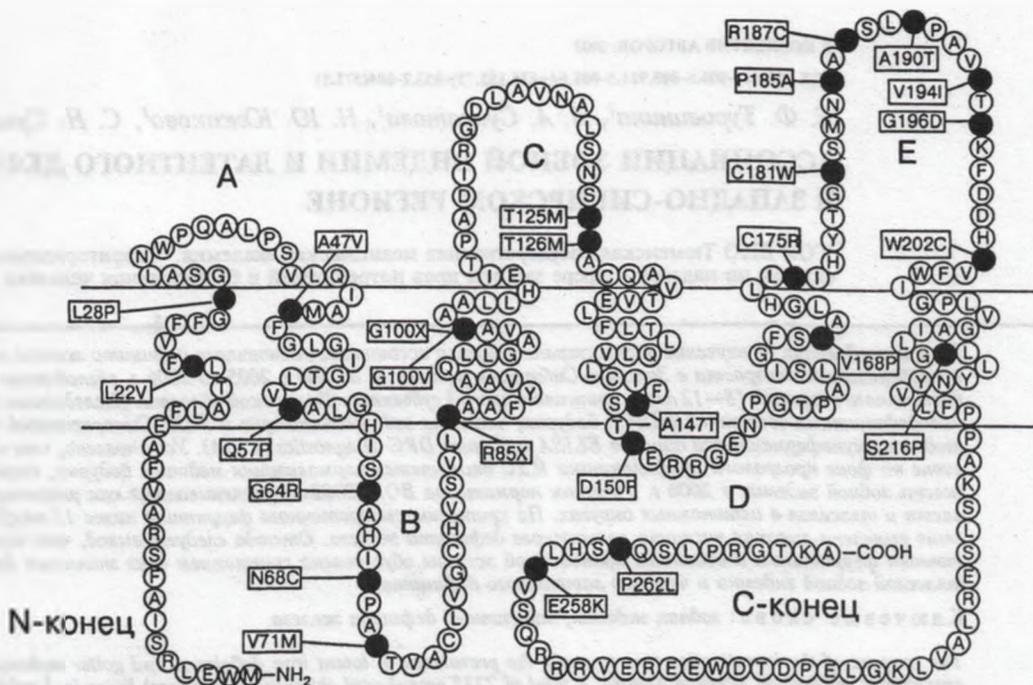


Рис. 6. Мутации гена AQP2.

сивную или аутосомно-доминантную формы ННД [1, 3—7, 9—15, 17—19]. В настоящее время описано 36 мутаций — 24 миссенс, 2 нонсенс, 2 сплайсинг, 7 микроделетий и 1 микровставка (табл. 4, рис. 6). Белок аквапорин-2 состоит из N-концевой части трансмембранной области (включающей 6 доменов — TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6), внеклеточной и внутриклеточной областей, формирующих внеклеточные (А, С и Е) и внутриклеточные петли (В и D), а также С-концевой части. Интересно, что мутации С-конца аквапорина-2 вызывают аутосомно-доминантную форму ННД [14].

В нашем случае у обоих детей гомозиготная миссенс-мутация (замена Т > А) в экзоне 2 привела к замещению аспарагиновой кислоты глутаминовой в позиции 150 (D150E) во второй внутриклеточной петле аквапорина-2. Аналогичная мутация в сочетании с другой миссенс-мутацией (G196D) была выявлена у пациента из Канады с тяжелой формой ННД (D. Bichet). Мутантный белок AQP2-G196D полностью не способен к транспорту воды, а у мутантного белка AQP2-D150E эта способность снижена примерно в 30 раз. Способность почек концентрировать мочу при сочетании этих 2 мутаций сильно нарушена. При наличии лишь 1 мутации D150E в гомозиготном состоянии концентрационная функция почек частично сохранена и, таким образом, клиника ННД более мягкая.

Заключение

Мы обнаружили мутацию D150E в гене AQP2 у 2 sibсов с ННД и частично сохраненной концентрационной функцией почек. Для диагностики этого заболевания помимо рутинных методов (анализ суточной мочи по Зимницкому, проба с лишением жидкости) нами проводился dDAVP-тест с определением реакции факторов свертывания на

пероральное и интраназальное введение минирина, а также молекулярно-генетический анализ гена AQP2. Данное наблюдение расширяет наши представления об этиопатогенезе ННД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bichet D. G. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1995. — Vol. 6. — P. 717.
2. Bichet D. G. // Am. J. Med. — 1998. — Vol. 105. — P. 431—442.
3. Boccalandro C. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15. — P. 1223—1231.
4. Canfield M. C., Tamarappoo B. K., Moses A. M. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1997. — Vol. 6. — P. 1865—1871.
5. Goji K., Kuwahara M., Gu Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3205—3209.
6. Hochberg Z., Van Lieburg A., Even L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 686—689.
7. Kamsteeg E. J., Bichet D. G., Konings I. B. et al. // J. Cell Biol. — 2003. — Vol. 163. — P. 1099—1109.
8. Knoers N. V., Deen P. M. // Pediatr. Nephrol. — 2001. — Vol. 16. — P. 1146—1152.
9. Kuwahara M., Iwai K., Ooeda T. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2001. — Vol. 69. — P. 738—748.
10. Lin S. H., Bichet D. G., Sasaki S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2694—2700.
11. Marr N., Bichet D. G., Lonergan M. et al. // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 779—789.
12. Marr N., Bichet D. G., Hoefs S. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 2267—2277.
13. Mulders S. M., Knoers N. V., van Lieburg A. F. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8. — P. 242—248.
14. Mulders S. M., Bichet D. G., Rijss J. P. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 57—66.
15. Oksche A., Moller A., Dickson J. et al. // Hum. Genet. — 1996. — Vol. 98, N 5. — P. 587—589.
16. Sands J. M., Bichet D. G. // Ann. Intern. Med. — 2006. — Vol. 144. — P. 186—194.
17. Tajima T., Okuhara K., Satoh K. et al. // Endocr. J. — 2003. — Vol. 50. — P. 473—476.
18. van Lieburg A. F., Verdijk M. A., Knoers V. V. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1994. — Vol. 55. — P. 648—652.
19. Vargas-Poussou R., Forestier L., Dautzenberg M. D. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — Vol. 8. — P. 1855—1862.

Поступила 02.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.5-008.921.5-008.64+616.152.72]-053.2-084(571.1)

Е. Ф. Туровина¹, Л. А. Суплотова¹, Н. Ю. Южакова¹, С. Н. Суплотов¹, Г. В. Шаруха²

АССОЦИИИ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ И ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ЗАПАДНО-СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

¹ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, ²Территориальное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области

Цель исследования — изучение распространенности и ассоциации латентного дефицита железа и зобной эндемии у детей препубертатного возраста в Западно-Сибирском регионе. В период с 2005 по 2006 г. обследовано 2238 школьников препубертатного возраста (8—12 лет), проживающих в 3 субъектах Тюменской области. Исследованы традиционные критерии йододефицитных состояний (ЙДС): йодурия, частота зоба пальпаторно и УЗИ. Сывороточный ферритин определен методом иммуноферментного анализа ELISA наборами DRG-Diagnostics (США). Установлено, что в Западно-Сибирском регионе на фоне программы профилактики ЙДС отмечается нормализация медианы йодурии, составившей 117 мкг/л. Тяжесть зобной эндемии в 2006 г. с учетом нормативов ВОЗ (2003 г.) расценивается как умеренная в южных районах области и тяжелая в автономных округах. По критерию сывороточного ферритина ниже 15 мкг/л у школьников повсеместно выявлена высокая частота латентного дефицита железа. Отсюда следует вывод, что ассоциация между сывороточным ферритином и объемами щитовидной железы обусловлена сочетанием двух значимых для популяции состояний: тяжелой зобной эндемии и частого латентного дефицита.

Ключевые слова: зобная эндемия, латентный дефицит железа.

The purpose of the investigation was to study the prevalence of latent iron deficiency and goiter endemic and their association in prepubertal children in Western Siberia. A total of 2238 prepubertal children (8-12 years) living in 3 subjects of the Tyumen Region were examined in 2005-2006. The classical criteria for iodine deficiency (ID), such as ioduria, the frequency of goiter at palpation and ultrasonography, were studied. Serum ferritin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the DRG-Diagnostics

kits (USA). There was normalization of the median ioduria, which was 117 $\mu\text{g/l}$, in the implementation of the ID prevention program in Western Siberia. By taking into account the 2003 WHO standards, the severity of goiter endemic in 2006 is regarded as moderate in the southern districts of the region and as severe in its autonomous areas. In terms of a serum ferritin level of less than 15 $\mu\text{g/l}$, a high frequency of latent iron deficiency was found in the everywhere. Hence it follows that the association of the serum ferritin levels with the thyroid volumes is caused by a concomitance of two significant conditions: severe goiter endemic and frequent latent iron deficiency.

Key words: goiter endemic, latent iron deficiency.

В Тюменской области — регионе йодного дефицита от легкой до средней степени тяжести, программа профилактики йоддефицитных состояний (ИДС) функционирует с 1997 г. [1]. В процессе ежегодно проводимого мониторинга ИДС установлено несоответствие существующего йодного дефицита и тяжести зубной эндемии, что обуславливает поиск факторов, снижающих эффективность превентивных мероприятий [2].

В настоящее время имеется ряд исследований, свидетельствующих об отрицательном влиянии латентного дефицита железа на метаболизм щитовидной железы (ЩЖ). Поскольку железо входит в состав гематиреопероксидазы, при его дефиците могут возникать нарушения процессов дейодирования, что доказано в лабораторных исследованиях [3]. Одновременно имеется ряд эпидемиологических исследований в рамках мониторинга ИДС, доказавших, что в условиях зубной эндемии при сочетании дефицита микроэлементов йода и железа у детей отмечается снижение эффективности йодной профилактики [6].

Связанные с нарушением обмена железа состояния можно рассматривать как континуум дефицита железа с анемией, дефицит железа без анемии, нормальное содержание транспортного железа с изменением количеств запасенного железа и, наконец, избыток железа. Латентный дефицит железа является состоянием, при котором нет мобилизационного повышения транспортных форм, однако наблюдается снижение форм депонированных. В условиях недостаточности железа в организме у детей снижаются темпы умственного и физического развития, у взрослых уменьшается работоспособность [4]. До сих пор эпидемиология дефицита железа ассоциировалась с распространенностью анемии и изучалась по концентрации гемоглобина крови. В 2004 г. специалистами ВОЗ достигнуто соглашение о биохимических индикаторах дефицита железа в популяции, позволяющее унифицировать оценку этих нарушений [4]. При этом в качестве предпочтительного биохимического показателя указывается сывороточный ферритин, который хорошо коррелирует с относительными запасами железа в организме.

Возникла необходимость исследования ассоциаций латентного дефицита железа и зубной эндемии у детей препубертатного возраста (ДПВ) в Западно-Сибирском регионе.

Материалы и методы

В период с 2005 по 2006 г. в процессе мониторинга ИДС обследовано 2238 школьников (8–12 лет), проживающих в 3 субъектах Тюменской области: в южных районах — 1051 человек, в Ханты-

Мансийском (ХМАО) — 425 и в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) — 327. Выборка территорий осуществлена кластерным методом, пропорционально генеральной совокупности. Согласно Хельсинкской декларации (1983 г.) о проведении научных исследований в обследовании включали детей, родители которых подписали информированные согласия. У школьников исследованы традиционные критерии ИДС:

- пальпирована ЩЖ с использованием классификации ВОЗ (2001 г.);

- определен уровень экскреции йода с мочой с помощью церий-арсенитового метода в лаборатории клинической биохимии ЭНЦ Росмедтехнологий Москвы (зав. лабораторией — доктор мед. наук А. В. Ильин);

- проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ с определением размеров, объема и структуры ЩЖ с помощью портативного УЗ-сканера 200 "Pie Medical" с датчиком 7,5 Мгц. Объем ЩЖ оценивали с учетом площади поверхности тела (ППТ) по нормативам ВОЗ (1994, 2003 гг.);

- ферритин определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA наборами DRG-Diagnostics (США) в биохимической лаборатории многопрофильной клиники Тюменской медицинской академии;

- статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 6.0. Для изучения корреляции использовали коэффициент Спирмена. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде $Me [5; 95]$ (Me — медиана, 5 и 95 — перцентили) или $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Критический уровень значимости при проверке статистических данных равен 0,05. Данные в рисунках представлены с учетом 97-й перцентили, уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В обследованной группе детей распределение по полу составило: 1199 (53,6%) девочек и 1039 (46,4%) мальчиков. При этом 82,4% школьников были русскими. Дополнительно в ХМАО обследовано 54 школьника коренной национальности ханты, 30 — дети манси, в г. Тарко-Сале ЯНАО — 115 детей ненцев. При изучении ППТ показатели прошлого населения автономных округов и школьников юга области, полученные в ходе исследования, не различаются, $p = 0,68$ (табл. 1).

На фоне проводимой массовой йодной профилактики в регионе во всех обследованных в 2006 г. районах определены нормативные уровни Me йодурии. При этом в Тюмени Me йодурии составила 127 мкг/л, на юге области — 113 мкг/л. На терри-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных школьников, мониторинг ИДС в Западно-Сибирском регионе в 2005–2006 гг.

Район	Всего (n)	Основная национальность	Возраст, годы (M ± SD)	ППТ, м ² (M ± SD)
Юг области	1486	Русские	10,56 ± 1,06	1,24 ± 0,7
ХМАО	323	Русские	10,46 ± 1,42	1,2 ± 0,7
ХМАО	102	Ханты и манси	11,41 ± 2,14	1,23 ± 0,24
ЯНАО	212	Русские	10,31 ± 0,93	1,25 ± 0,17
ЯНАО	115	Ненцы	10,03 ± 1,88	1,04 ± 0,18*

Примечание. * — различия ППТ коренного населения ненцы и детей пришлого населения Крайнего Севера достоверны, $p = 0,0002$.

тории Заполярья в ЯНАО (г. Тарко-Сале, Пуровский район) у детей пришлого населения показатель Ме йодурии составил 184 мкг/л; в ХМАО — Среднее Приобье (Кондинский, Нефтеюганский районы) — в совокупности 147,2 мкг/л, в Приуралье (Белоярский район) — 140,5 мкг/л.

В 2006 г. в 8 из 10 обследованных районов юга Тюменской области выявлена распространенность зоба по данным пальпации у ДПВ менее 5%, что характерно для йоднасыщенных территорий. На Севере региона в 2006 г. по критерию частоты пальпаторно определяемого зоба сохраняется ИДС легкой и средней степени тяжести: в Среднем Приобье (ХМАО) — у 27,4% ДПВ, в Приуралье (ХМАО) — у 20%, в Приполярье (ЯНАО) — у 10%, в Заполярье ЯНАО — у 15%.

С учетом нормативов М. Zimmermann (ВОЗ, 2003 г.) территория юга области в настоящее время является регионом зобной эндемии средней степени тяжести — распространенность зоба у ДПВ по результатам волюметрии в 2006 г. составила 22% [5]. На территориях Крайнего Севера определена тяжелая зобная эндемия, поскольку распространенность зоба у ДПВ по УЗИ составила в 2006 г. 55,7% в районе Приуралья (ХМАО), 59,8% в Среднем Приобье (ХМАО), 70,4% в Заполярье (ЯНАО), 61,8% в Приполярье (ЯНАО).

Таким образом, несмотря на улучшение ситуации с йодным обеспечением, Западно-Сибирский регион продолжает оставаться территорией с зобной эндемией от средней до тяжелой степени в разных климатогеографических областях. В то же вре-

Таблица 2

Показатели сывороточного ферритина ДПВ, 2006 г.

Территория	Количество (n)	Сывороточный ферритин (M ± SD), мкг/л	Значимость различий между группами
Южные районы ¹			$p_{1,2} = 0,69,$ $p_{1,3} = 0,19,$ $p_{1,4} = 0,92$
Кондинский район ХМАО ²	197	14,41 ± 12,28	$p_{2,3} = 0,03,$ $p_{2,4} = 0,67$
Белоярский район ХМАО ³	50	10,70 ± 4,79	$p_{3,4} = 0,17,$ $p_{3,5} = 0,001$
Салехард ЯНАО ⁴	100	13,21 ± 8,84	$p_{4,5} = 0,025$
г. Тарко-Сале ЯНАО ⁵	50	11,23 ± 7,34	$p_{1,5} = 0,024$
	42	7,35 ± 11,30	

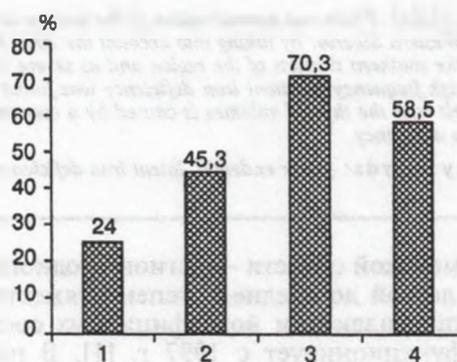


Рис. 1. Распространенность проб сывороточного ферритина (в %) ниже референтных значений в Западно-Сибирском регионе, 2006 г.

1 — Тюмень; 2 — южные районы области; 3 — ХМАО; 4 — ЯНАО.

мя известно, что микронутриентная недостаточность не может быть проявлением дефицита только одного микроэлемента, в частности йода. Наиболее часто в литературе освещается сочетание дефицитов йода и железа.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2002 г.) одним из критериев распространенности латентного дефицита железа в популяции является показатель сывороточного ферритина. Считается, что запасы железа исчерпаны при уровне сывороточного ферритина ниже 15 мкг/л [2]. Дисперсионный анализ результатов сывороточного ферритина определяет более низкие показатели в пробах школьников ХМАО, ЯНАО (различие между показателями ферритина юга и ХМАО являются достоверными: $p = 0,017$; юг и ЯНАО: $p = 0,03$). При этом средние значения ферритина в группах обследованных школьников, проживающих на северных территориях, близки к уровню 12–15 мкг/л (табл. 2).

Экспертами ВОЗ в 2004 г. определено 20% пороговое значение частоты проб сывороточного ферритина меньше нормативов для группы данного возраста и пола, что обозначает значимый для данной популяции латентный дефицит железа [2]. В процессе исследования частота пониженных уровней ферритина на Севере с уровнем менее 15 мкг/л составила 67,2% на территории Среднего Приобья и 46,6% в Приуралье ХМАО, 68% — в пробах детей Приполярья и 71,8% в Заполярье ЯНАО (рис. 1). В группе коренной национальности ненцы частота пониженных проб сывороточного ферритина составила 86%. Более благополучная ситуация в сельской местности южных районов Тюменской области, где пониженные пробы ферритина выявлены у 24% детей.

В условиях зобной эндемии тяжелой степени отрицательная корреляционная связь выявлена между показателями сывороточного ферритина и объемами школьников Кондинского района ХМАО ($r = -0,58$; $p = 0,000$) и в Белоярском районе ХМАО ($r = -0,22$; $p = 0,025$). Напротив, сила корреляционной зависимости сывороточного ферритина и объема ЩЖ ослабевает на фоне более легкой степени зобной эндемии: по южным районам области $r = -0,03$ ($p = 0,58$), в Тюмени $r = -0,01$ ($p = 0,93$). При построении графика регрессии объ-

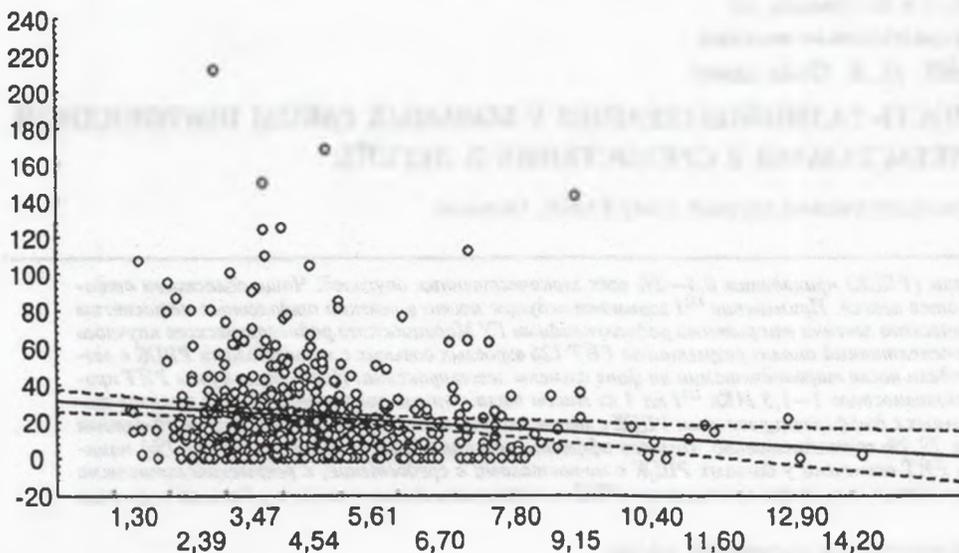


Рис. 2. График регрессии: объем ЩЖ в зависимости от показателей сывороточного ферритина, Западно-Сибирский регион, 2005—2005 гг.

Сплошная линия — \bar{M}_e , пунктирные — 97% доверительные интервалы. По оси ординат — сывороточный ферритин (в мкг/л), по оси абсцисс — объем ЩЖ (в мл).

емов ЩЖ школьников Тюменской области в целом в зависимости от уровней сывороточного ферритина определена слабая отрицательная корреляция, $r = -0,14$; $p = 0,002$ (рис. 2). Статистическая модель ассоциации объемов ЩЖ (x) и показателей сывороточного ферритина (y) получена в виде уравнения регрессии:

$$y = 31,61 - 1,90 \cdot x.$$

Анализируя отношения шансов (ОШ) развития зоба на фоне латентного дефицита железа, минимальные значения ОШ выявлены в южных территориях — 0,89. Более высокие показатели определяются по мере утяжеления эндемии и увеличения частоты латентного дефицита железа — в условиях Среднего Приобья ХМАО — ОШ 13,3; Приуралья ХМАО — ОШ 17,14. В целом по региону риск развития зоба при латентном дефиците железа составляет ОШ 1,69. Поскольку показатели ОШ развития зоба при дефиците железа относительно невелики, в данном случае, на наш взгляд, имеет место сочетание двух значимых для популяции состояний: тяжелой зобной эндемии и высо-

Таблица 3

ОШ развития зоба у ДПВ в группах с пониженным содержанием сывороточного ферритина

Территория	ОШ	Нижняя граница ДИ (5%)	Верхняя граница ДИ (95%)	Логарифм Ln (ОШ)
Южные районы Тюменской области	0,89	0,5	1,57	-0,12
Кондинский район	13,29	3,14	56,27	2,59
Поселок Казым (ханты)	17,14	1,65	178	2,84
ХМАО	2,07	0,85	5,05	0,73
ЯНАО	0,78	0,25	2,39	-0,25
Всего...	1,69	1,24	2,32	0,52

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

кой распространенности латентного дефицита железа. В целях дальнейшего изучения дефицита железа в настоящее время происходит отработка референтных значений другого критерия — растворимых рецепторов трансферрина (табл. 3).

Выводы

1. В Западно-Сибирском регионе на фоне действия программы профилактики йододефицитных состояний отмечается улучшение йодной обеспеченности, поскольку на большинстве обследованных территорий медиана йодурии составляет более 100 мкг/л.

2. По нормативам ВОЗ (2003 г.) распространенность зоба у ДПВ в 2006 г. в южных районах Тюменской области соответствует умеренной тяжести зобной эндемии, в северных автономных округах — тяжелой.

3. На фоне зобной эндемии в Западно-Сибирском регионе в группах ДПВ, проживающих в северных регионах, наблюдается высокая распространенность латентного дефицита железа.

4. При изучении взаимосвязей зобной эндемии и латентного дефицита железа у ДПВ определена отрицательная корреляция сывороточного ферритина и объема ЩЖ.

5. Показатели ОШ развития зоба на фоне латентного дефицита железа увеличиваются по мере утяжеления зобной эндемии, что указывает на наличие взаимного отягощения двух значимых в популяционном плане состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сулотова Л. А. Эпидемиология йододефицитных заболеваний в различных климатогеографических районах Западной Сибири: Дис. ... д-ра мед. наук. — Тюмень, 1997. — С. 91—135.
2. Сулотова Л. А., Шарафилова Н. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 6. — С. 13—16.
3. Hess S. Y., Zimmermann M. B., Arnold M. et al. // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132, N 7. — P. 1951—1955.
4. WHO: Assessing the Iron Status of Populations // Report of a Joint WHO / Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population. — Geneva, 6—8 April 2004.
5. WHO: Assessing Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A Guide for Programme Managers. — 2nd Ed. — 2003.
6. Zimmermann M. B., Zeder C., Chaouki N. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147, N 6. — P. 747—753.
7. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Molinari L. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79, N 2. — P. 231—237.

Поступила 26.02.07

© Б. Я. ДРОЗДОВСКИЙ, Н. В. ПОДОЛЬХОВА, 2007

УДК 615.849.015.2:615.31:546.15].03:616.441-006.6].036.8

Б. Я. Дроздовский, Н. В. Подольхова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В СРЕДОСТЕНИЕ И ЛЕГКИЕ

ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

На долю рака щитовидной железы (РЩЖ) приходится 0,4–2% всех злокачественных опухолей. Чаще областями отдаленного метастазирования являются легкие. Применение ^{131}I занимает ведущее место в лечении отдаленных метастазов РЩЖ. В отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН осуществлен ретроспективный анализ результатов РИТ 126 взрослых больных с метастазами РЩЖ в легкие и средостение. Лечение проводили после тиреоидэктомии на фоне отмены левотироксина. Повторные курсы РИТ проводили с интервалом 3–6 мес, активностью 1–1,5 МКв ^{131}I на 1 кг массы тела. Анализ полученных данных показал высокую эффективность РИТ у больных с дифференцированным РЩЖ с метастазами в легкие и средостение. 5- и 10-летняя выживаемость составила 95,1 и 79,3% соответственно. Полного эффекта лечения удалось достичь у 66 (71,7%) пациентов. Высокая эффективность РИТ отмечена у больных РЩЖ с метастазами в средостение, с рентгенонегативными и мелкоочаговыми метастазами в легкие, с высоким накоплением РФП в метастатических очагах, и у больных с уровнем ТТГ выше 30 мЕд/л.

Ключевые слова: радиойодтерапия, рак щитовидной железы.

Thyroid cancer (TC) accounts for 0.4-2% of all malignancies. The lung is a more frequent site of distant metastases. The use of ^{131}I is prominent in the treatment of distant TC metastases. The Department of Radiosurgical Treatment with Open Radionuclides, Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, made a retrospective analysis of the results of radioiodine therapy (RIT) in 126 adult patients with TC metastasizing to the lung and mediastinum. The treatment was performed after thyroidectomy when levothyroxine was discontinued. Repeated courses of RIT with an activity of 1-1.5 mCi of ^{131}I per kg body weight were performed at an interval of 3-6 months. Analysis of the findings showed the high efficiency of RIT in patients with differentiated TC metastasizing to the lung and mediastinum. Five- and ten-year survival rates were 95.1 and 79.3%, respectively. A complete effect could be achieved in 66 (71.7%) patients. The high efficiency of RIT was observed in patients with TC with metastases to the mediastinum, with X-ray-negative and small-focal metastases to the lung, with the high accumulation of radiopharmaceuticals in the metastatic foci and in those with a thyroid-stimulating hormone level of more than 30 $\mu\text{IU/ml}$.

Key words: radioiodine therapy, thyroid cancer.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль эндокринных желез. По данным ВОЗ, за последние 10 лет заболеваемость РЩЖ увеличилась более чем в 2 раза [1, 5]. Чаще областями отдаленного метастазирования РЩЖ являются легкие — в 4,4–15% случаев [2, 8–11]. Применение ^{131}I занимает ведущее место в диагностике и лечении отдаленных метастазов РЩЖ. Методика радиойодтерапии (РИТ) основана на механизме активного накопления ^{131}I в клетках опухоли щитовидной железы (ЩЖ), что позволяет достичь высоких поглощенных доз в очаге при минимальной лучевой нагрузке на окружающие ткани [4, 7]. Задачами РИТ у больных РЩЖ с отдаленными метастазами являются: диагностика и лечение метастазов, девитализация ткани ЩЖ после хирургического лечения, что позволяет снизить риск местных рецидивов и использовать уровень тиреоглобулина (ТГ) как опухолевого маркера [2–4, 7, 8].

В отделении радиохирургического лечения открытыми радионуклидами ГУ Медицинского радиологического научного центра РАМН (МРНЦ РАМН) РИТ проводят больным РЩЖ с различной распространенностью опухоли. Лечение ^{131}I осуществляют после тиреоидэктомии на фоне отмены левотироксина. Терапевтическая активность ^{131}I вводится больным per os в виде раствора NaI с ^{131}I (ФГУП "Медрадиофармпрепарат") из расчета 1–1,5 МКв на 1 кг массы тела. После введения ^{131}I пациента помещают в палаты с автономной вентиляцией и канализацией. Супрессивную гормональ-

ную терапию возобновляют через 48 ч. При снижении мощности дозы излучения до 3 мкЗв/ч на расстоянии 1 м пациента выводят из "активных" палат (по НРБ-99), чаще всего на 3–4-е сутки, делают скинтиграфию всего тела на установке Sophy-camera DSX с целью выявления очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП). Повторные курсы РИТ проводят через 3–6 мес. Лечение проводится до полного выздоровления, затем пациенты проходят контрольное обследование, включающее УЗИ и рентгенологическое обследование, определение ТГ, скинтиграфию всего тела после введения диагностической активности ^{131}I .

Проведен ретроспективный анализ результатов РИТ 126 больных (91 женщина и 35 мужчин, большая часть в возрасте от 40 до 65 лет) с метастазами РЩЖ в легкие и средостение, получавших лечение в МРНЦ РАМН с 1986 по 2000 г. Папиллярный РЩЖ установлен у 76 (60,3%) человек, фолликулярный — у 43 (34,1%), медулярный — у 2 (1,6%), низкодифференцированный — у 5 (4%). Изолированное поражение легких наблюдалось у 87 (69,1%) больных, поражение средостения — у 11 (8,7%), сочетанное поражение легких и средостения — у 28 (22,2%) человек. Чаще всего (49,6% случаев) легочные метастазы были представлены очагами средних размеров (1–1,5 см). Рентгенонегативные метастазы (выявляемые только при скинтиграфии) встречались в 4,3% случаев, мелкоочаговые (до 1 см) — в 16,4% случаев, крупноочаговые (более 1,5 см) — в 29,7%. 65,8% пациентов имели опухоль, относящуюся к категории pT₄ (по международной

классификации pTNM, 5-е издание, принятое МПРК в 1993 г.). Поражение шейных регионарных лимфатических узлов наблюдалось у 101 (80,2%) больного. В течение 5 — 10 лет наблюдения пациенты получили от 4 до 23 курсов РЙТ, суммарной активностью от 320 до 2340 мКи ¹³¹I.

Полный эффект лечения определяли при отсутствии патологии на рентгенограмме и накопления изотопа при скинтиграфии, нормализации уровня ТГ. Констатировали стабилизацию, если размеры метастазов в легких уменьшились, ТГ снижались; прогрессирование — при увеличении размеров метастазов, при росте титра ТГ.

За 5 лет лечения полный эффект достигнут у 46,8% пациентов, частичный — у 27,8%, прогрессирование отмечалось у 23% больных. На 10-м году наблюдения аналогичные показатели наблюдались у 71,7, 1,1 и 6,5% больных соответственно. 5- и 10-летняя выживаемость составила 96,0 и 79,3% соответственно. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов с метастазами только в средостение составила по 100%, с изолированным поражением легких — 95,4 и 86,4% соответственно. У 48 (55,2%) больных с изолированным поражением легких удалось достичь полного эффекта РЙТ.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная П., 52 лет, обратилась в клинику МРНЦ РАМН с диагнозом: РЩЖ с метастазами в легкие. Предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, резкую слабость. При обследовании выявлены множественные метастазы в средних и нижних отделах легких от 0,7 до 2,5 см. Уровень ТГ перед лечением составил 920,5 МЕ/мл. Первым этапом лечения выполнена тиреоидэктомия с лимфоаденэктомией. Вторым этапом — терапия ¹³¹I. После 8 курсов РЙТ, суммарной активностью 710 мКи ¹³¹I, полученных в течение 4 лет наблюдения, у больной отмечался полный эффект терапии: исчезли клинические признаки заболевания, уровень ТГ составил 1,06 МЕ/мл, на рентгеновских снимках легких отсутствовали очаги поражения, накопление РФП в легких не определялось (рис. 1, см. вклейку).

У 12 (42,9%) больных с сочетанным поражением легких и средостения удалось достичь полного эффекта терапии. 5- и 10-летняя выживаемость составила 92,9 и 71,4% соответственно.

Клиническое наблюдение. Больная И., 64 лет, поступила в клинику МРНЦ РАМН с диагнозом: РЩЖ с метастазами в лимфатические узлы шеи, средостение, легкие, состоянии после оперативного лечения. Метастазы в средостение и легкие выявлены после 4 лет безрецидивного течения РЩЖ. При поступлении в клинику состояние больной средней тяжести, отмечается одышка даже в состоянии покоя, мучительный сухой кашель. При обследовании на рентгеновских снимках грудной полости — расширение тени передневерхнего средостения до 7,5 см, мелкоочаговые метастазы в нижних отделах легких от 0,5 до 1 см. Уровень ТГ 890 МЕ/мл. После проведения 7 курсов РЙТ, суммарной активностью 530 мКи ¹³¹I, полученных в течение 3 лет наблюдения, отмечается полный эффект лечения, на рентгенограммах отсутствовали признаки заболевания, не определялось накопления РФП, уровень ТГ составил 1,6 МЕ/мл. (рис. 2, см. вклейку).

Эффективность РЙТ на 10-м году наблюдения у больных РЩЖ с метастазами в легкие достоверно выше, чем у пациентов с метастазами в легкие и средостение (критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05). Эффективность РЙТ достоверно выше в группах больных с рентгенонегативными и мелкоочаговыми

ми метастазами по сравнению с крупноочаговым поражением легких. Значимых отличий в эффективности РЙТ в группах пациентов с папиллярным и фолликулярным РЩЖ не получено. Эффективность РЙТ у больных низкодифференцированным РЩЖ была значительно ниже в сравнении с группой пациентов с дифференцированными формами опухоли. У больных медулярным РЩЖ проведение РЙТ неэффективно. Эффективность РЙТ зависела от процента накопления ¹³¹I в метастатических очагах. Так, полный эффект терапии наблюдали у 25% больных с низким накоплением РФП в метастазах и у 55,6% пациентов с 10% и более от счета всего тела (СВТ). Полный эффект терапии отмечен у 35,7% пациентов с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) менее 30 МЕд/л и у 74% больных с более 30 МЕд/л. Наилучших результатов РЙТ удалось также достичь у пациентов в возрасте до 45 лет.

Протокол комбинированного лечения больных дифференцированным РЩЖ с метастазами в средостение и/или легкие.

1. Хирургическое лечение.

2. Через 3—4 нед — введение аблационной активности ¹³¹I.

3. Через 2 сут после РЙТ — левотироксин в супрессивной дозе.

4. Проведение курсов РЙТ с интервалом 3—6 мес, активностью 1—1,5 мКи/кг ¹³¹I, на фоне отмены левотирокина.

5. После достижения полного эффекта проведение больному контрольного обследования 1 раз в год, включающего скинтиграфию всего тела после введения 5 мКи ¹³¹I, рентгенологическое исследование легких, УЗИ шеи, определение уровня ТГ. При выявлении рентгенологических признаков заболевания и/или роста уровня ТГ и/или накопления РФП — возобновление курсов РЙТ.

Выводы

1. РЙТ больных РЩЖ с метастазами в легкие и средостение является эффективным методом лечения. 5- и 10-летняя выживаемость больных РЩЖ с метастазами в легкие и средостение, получивших этот вид терапии, составила 96,0 и 79,4% соответственно.

2. Эффективность РЙТ больных РЩЖ с метастазами в средостение выше, чем эффективность РЙТ пациентов с метастазами в легкие или средостение и легкие. Эффективность РЙТ и выживаемость больных РЩЖ с метастазами в легкие выше, чем у больных РЩЖ с метастазами в легкие и средостение.

3. Эффективность РЙТ выше у пациентов с рентгенонегативными и мелкоочаговыми метастазами.

4. Высокая эффективность РЙТ отмечена у больных дифференцированным РЩЖ, у пациентов с низкодифференцированным РЩЖ — очень низкая.

5. Эффективность РЙТ достоверно выше у больных РЩЖ с накоплением РФП в метастатических очагах выше 10% от СВТ и у больных с уровнем

ТТГ перед лечением более 30 МЕд/л. Оптимальные результаты РИТ достигнуты у пациентов в возрасте 18—45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева З. А. Комплексная диагностика, лечение и реабилитация больных раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 2005. — С. 25—27.
2. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — Изд. 2-е. — СПб., 2001. — С. 23—36; 196—256.
3. Гарбузов П. И. // Клин. тиреоидол. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 27—31.
4. Дроздовский Б. Я., Родичев А. А., Гарбузов П. И. // Материалы науч. конф. "Роль лучевой терапии в развитии ор-

ганосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований". — М., 2002. — С. 33.

5. Лушников Е. Ф., Втюрин Б. М., Цыб А. Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. — М., 2000. — С. 23—27; 206; 225.
6. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. — Изд. 4-е. — М., 2000. — С. 386—407.
7. Reiners C., Farahati J. // Quart. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 43, N 4. — P. 324—335.
8. Schiumberger M. J. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338, N 5. — P. 297—306.
9. Schiumberger M., Pacini F. Thyroid Tumors. — Paris, 1999.
10. Tzavara I., Vlassopoulou B., Alevizaki C. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50, N 5. — P. 643—654.
11. Wartofsky L. Thyroid Cancer. — Totowa; New Jersey, 2000. — P. 155—157; 239.

Поступила 16.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.849.015.2:615.31:546.15].03:616.441-008.61].036.8

Г. В. Шестакова^{1, 2}, Л. Г. Стронгин¹, М. Л. Будкина¹, Н. А. Сидорова², Н. З. Подупейко², А. В. Шестакова¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЙОДТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

¹Нижегородская государственная медицинская академия, ²МЛПУ Городская больница № 13, Нижний Новгород

¹³¹I, применяющийся при лечении болезни Грейвса более 60 лет [14], доказал свою высокую эффективность и безопасность [3, 10, 12, 13, 17, 19]. Однако, несмотря на большой мировой опыт лечения болезни Грейвса, ¹³¹I остается много неясных и спорных вопросов. До настоящего времени не выработано оптимального подхода к выбору активности ¹³¹I. Существует тактика применения высоких и низких фиксированных доз и тактика адаптированных высоких и низких доз (с учетом объема щитовидной железы и показателя 24-часового захвата диагностической дозы йода) [2, 6, 7, 9, 15, 20,]. Некоторыми клиниками используется ¹³¹I в аблационных дозах [14, 16], позволяющих с высокой вероятностью получить в ближайшие месяцы исход в гипотиреоз без существенного риска рецидива заболевания.

Другой дискуссионный вопрос — применение тиреостатиков у больных, получающих радиоiod [4, 5, 8]. Как правило, тиамазол отменяют перед приемом радиоiodа, что увеличивает захват ¹³¹I, однако его отмена сопровождается обострением тиреотоксикоза. Продолжающийся прием тиамазола на фоне лечения радиоiodом сопровождается ухудшением исходов терапии, увеличением частоты рецидивов [11, 21]. Еще более неблагоприятно влияет на отдаленные результаты прием пропилтиоурацила (ПТУ) [19, 22]. Остается недостаточно ясной вероятность развития гипертиреоза непосредственно после приема ¹³¹I. Существует мнение, что гипертиреоз в большей степени является результатом отмены тиамазола, чем следствием радиоiodтерапии. Окончательно не определены оптимальные сроки отмены тиамазола перед приемом радиоiodа, показания к продолжению приема тиреостатиков и выбор тактики ведения больных в зависимости от

течения заболевания, его осложнений и сопутствующей патологии, прежде всего кардиальной.

В России применение ¹³¹I ограничено в первую очередь фактическим отсутствием специально оборудованных отделений для лечения больных изотопами в открытом виде [1]. Лишь несколько центров, прежде всего в Обнинске, осуществляют радиоiodтерапию болезни Грейвса. По мнению ведущих специалистов, строительство и оборудование такого рода отделений требуют вложения значительных средств, что вряд ли реально в современных условиях [1].

В 2005 г. в МЛПУ Городская больница № 13 Нижнего Новгорода на базе радиоизотопной лаборатории создано радиологическое отделение для лечения радиоiodом больных с болезнью Грейвса, в котором проводится лечение пациентов Нижегородской области и других регионов России.

Цель исследования: определение эффективности радиоiodтерапии при болезни Грейвса и зависимости исхода от примененных активностей ¹³¹I и тиреостатической терапии.

Материалы и методы

Проведено лечение 90 больных в возрасте 47 (40; 53) лет с длительностью болезни Грейвса 5 (3; 12) лет. Объем щитовидной железы по данным УЗИ 33,7 (23,4; 46,2) мл. Перед приемом лечебной дозы радиоiodа выполняли тест поглощения ¹³¹I на протяжении 24 ч. Отмену тиамазола осуществляли за 12 (8; 20) дней до приема радиоiodа.

Показанием к радиоiodтерапии являлись отсутствие ремиссии после тиреостатической терапии более 2 лет (73 человека), рецидив после оперативного вмешательства (12 человек), предпочтение самим пациентом этого метода лечения при впервые выявленной болезни Грейвса (5 человек). Абсолютным противо-

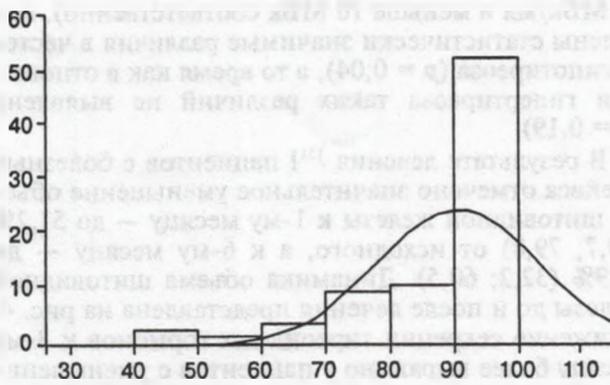


Рис. 1. Результаты 24-часового поглощения ¹³¹I (гистограмма). По оси ординат — число больных, по оси абсцисс — захват ¹³¹I (в %).

показанием радиойодтерапии служили беременность и лактация, относительным — молодой возраст и планируемая беременность.

Применяемая активность ¹³¹I — 320 (250; 470) МБк, удельная активность — 8,5 (6,6; 9,7) МБк/мл. Больным с объемом щитовидной железы более 80 мл проводили дробное (двукратное) лечение ¹³¹I.

Уровень гормонов (сТ₄, Т₃, ТТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами реагентов "Алкор Био" (Россия) до лечения, на 2-е и 5-е сутки, через 1, 3, 6, 12 мес; УЗИ щитовидной железы выполняли на ультразвуковом аппарате Voluson-730 (США) до лечения и через 1, 3, 6, 12 мес.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Различия в группах до и после лечения анализировали с использованием критерия Вилкоксона. Критерий Манна—Уитни использовали при сравнении независимых выборок. Для выявления корреляций оценивали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*R*). Уровень *p* < 0,05 принимали как значимый. Все данные представлены в виде Ме (25; 75), — Ме — медиана, 1-й и 3-й квартили.

Результаты и их обсуждение

Результаты 24-часового поглощения ¹³¹I представлены на рис. 1. У подавляющего большинства пациентов отмечали более чем 90% захват радиой-

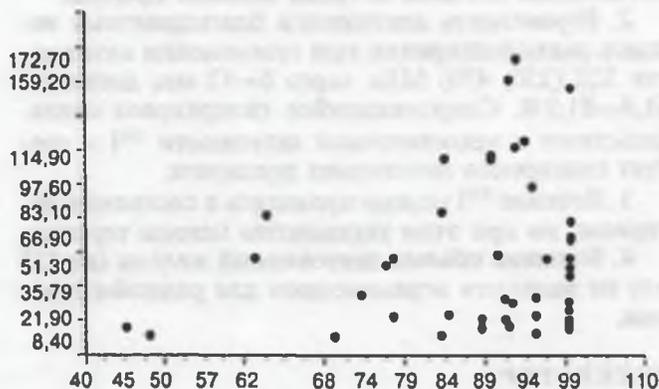


Рис. 2. Рассеивание 24-часового захвата ¹³¹I в зависимости от содержания сТ₄.

По оси ординат — уровень сТ₄ (в пмоль/л), по оси абсцисс — захват ¹³¹I (в %).

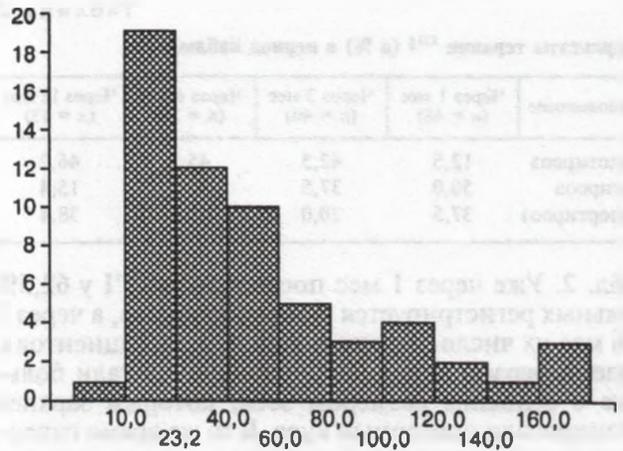


Рис. 3. Содержание сТ₄ до лечения ¹³¹I (гистограмма)

По оси ординат — число больных, по оси абсцисс — уровень сТ₄ (в пмоль/л).

ода, у 8% больных 24-часовое поглощение ¹³¹I находилось в диапазоне 40—70%. Уровень захвата ¹³¹I в проведенном тесте коррелировал с длительностью отмены тиамазола (*R* = -0,28, *p* = 0,04); не выявлена статистически значимая корреляция между захватом ¹³¹I и уровнем сТ₄ (*R* = 0,07, *p* = 0,64). Как видно из графика рассеивания (рис. 2), высокий захват радиойода наблюдался как при гипертиреозе, так и при эутиреозе. Таким образом, достижение высокого захвата ¹³¹I зависит от продолжительности отмены тиамазола и не зависит от содержания тиреоидных гормонов, что позволяет проводить лечение ¹³¹I у больных с эутиреозом и снизить риск неблагоприятных последствий гипертиреоза, прежде всего для сердечно-сосудистой системы. Как видно на рис. 3, у 13 пациентов до приема ¹³¹I был нормальный уровень сТ₄ (от 10 до 23), у остальных — гипертиреоз.

Учитывая повреждение ткани щитовидной железы в результате поглощения радиойода и связанного с этим вероятного освобождения тиреоидных гормонов, исследовали уровень Т₃ и сТ₄ на 2-е и 5-е сутки (табл. 1). Статистически значимого изменения уровня сТ₄ не отмечено, в то время как уровень Т₃ на 2-й и 5-й день был значимо ниже, чем исходный. Таким образом, в применяемом диапазоне активностей ¹³¹I усугубления тиреотоксикоза вследствие воздействия ¹³¹I не отмечено.

Дальнейшая динамика функции щитовидной железы на протяжении 1-го года представлена в

Таблица 1

Уровень Т₃ (в пмоль/л) и сТ₄ (в нмоль/л) на 2-е и 5-е сутки после приема ¹³¹I в сравнении с исходным

Уровень Т ₃ и сТ ₄		<i>p</i>
исходный	на 2-е и 5-е сутки	
Т ₃ мекл. 3,80 (2,35; 7,15)	Т ₃₋₂ 3,45 (2,10; 6,20)	0,007
Т ₃ немк. 4,80 (2,9; 7,9)	Т ₃₋₅ 4,00 (2,2; 5,5)	0,004
сТ ₄ исхд. 34,85 (19,15; 71,50)	сТ ₄₋₂ 39,65 (21,40; 68,90)	0,62
сТ ₄ исхд. 35,6 (22,9; 57,2)	сТ ₄₋₅ 35,6 (22,9; 57,2)	0,20

Таблица 2

Результаты терапии ^{131}I (в %) в период наблюдения

Заболевание	Через 1 мес (n = 48)	Через 3 мес (n = 40)	Через 6 мес (n = 22)	Через 12 мес (n = 13)
Гипотиреоз	12,5	42,5	45,5	46,2
Эутиреоз	50,0	37,5	36,4	15,4
Гипертиреоз	37,5	20,0	18,2	38,4

табл. 2. Уже через 1 мес после приема ^{131}I у 62,5% больных регистрируется гипо- и эутиреоз, а через 3 и 6 мес их число достигает 80%. Среди пациентов с гипертиреозом через 1 и 3 мес преобладали больные с большим размером зоба, которым заранее планировали повторный курс. В то же время гипертиреоз сохранялся и у 3 пациентов с размером железы 20,9—41,6 мл.

У 5 пациентов с большими размерами щитовидной железы (80—110 мл) применяли двухэтапную схему лечения. Суммарные дозы составили 600—1700 МБк с исходом в эутиреоз и гипотиреоз.

Анализ результатов терапии ^{131}I в зависимости от функции щитовидной железы до лечения показал, что у 7 из 12 пациентов с исходным гипертиреозом через 3 мес отмечали гипотиреоз, у 5 — эутиреоз; у 3 из 6 больных с исходным эутиреозом развился гипотиреоз, у 1 — эутиреоз, у 2 сохранялся гипертиреоз. Статистический анализ при помощи точного критерия Фишера выявил значимое ($p = 0,05$) отличие в частоте гипертиреоза в этих группах. Других отличий (по возрасту, давности заболевания, 24-часовому захвату ^{131}I , активности и удельной активности) не выявлено. Объем щитовидной железы у больных с гипертиреозом был больше, чем у пациентов с эутиреозом: соответственно 38 (20; 102) мл и 25 (16; 47) мл ($p = 0,06$). Исходный эутиреоз, являясь более безопасным для пациентов с кардиологической патологией, ухудшает исходы лечения радиойодом. При анализе частот исходов лечения при помощи точного критерия Фишера через 3 мес у больных, разделенных на 2 группы (удельная активность больше

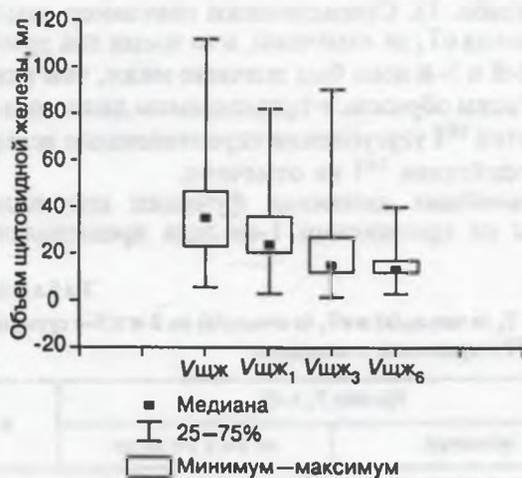


Рис. 4. Динамика объема щитовидной железы до и после лечения радиойодом.

Ищж — исходный объем щитовидной железы; Ищж₁, Ищж₃, Ищж₆ — объем щитовидной железы через 1, 3, 6 мес соответственно.

10 МБк/мл и меньше 10 МБк соответственно), выявлены статистически значимые различия в частоте гипотиреоза ($p = 0,04$), в то время как в отношении гипертиреоза таких различий не выявлено ($p = 0,19$).

В результате лечения ^{131}I пациентов с болезнью Грейвса отмечено значительное уменьшение объема щитовидной железы к 1-му месяцу — до 51,2% (39,7; 79,8) от исходного, а к 6-му месяцу — до 36,9% (32,2; 60,5). Динамика объема щитовидной железы до и после лечения представлена на рис. 4. Снижение секреции тиреоидных гормонов к 3-му месяцу более выражено у пациентов с уменьшением объема щитовидной железы к этому сроку.

На протяжении периода наблюдения не было выявлено транзиторного гипотиреоза (с последующим гипертиреозом). Больные с сохраняющимся гипертиреозом получили повторный курс лечения ^{131}I с исходом в гипотиреоз. Прогностически неопределенными являлись пациенты с эутиреозом: у 8 из них в дальнейшем сформировался гипотиреоз, у 9 на протяжении 3—12 мес сохраняется эутиреоз, у 3 отмечен рецидив гипертиреоза, требующий повторного назначения ^{131}I . Именно группа больных с эутиреозом представляет наибольшие сложности ввиду необходимости контроля уровня гормонов и непредсказуемого развития заболевания.

У 2 пациентов после приема ^{131}I отмечено обострение кардиальной патологии: у 1-го через 7 дней выявлены ЭКГ-признаки мелкоочагового инфаркта миокарда неизвестной давности (в анамнезе стенокардия 4 ФК, ишемический инсульт с афазией), у 2-й дважды имели место пароксизмы мерцательной аритмии, отмечавшиеся и ранее. Развитие данных осложнений, возможно, связано с относительно большой активностью ^{131}I — 600 МБк, длительной отменой тиамазола перед назначением ^{131}I (до 12 дней), многолетним предшествующим тиреотоксикозом, наличием сопутствующей коронарной патологии; не исключена и естественная эволюция ишемической болезни сердца.

Выводы

1. Радиойодтерапия является эффективным и безопасным методом лечения болезни Грейвса.
2. Вероятность достижения благоприятных исходов радиойодтерапии при применении активности 320 (250; 470) МБк через 6—12 мес достигает 61,6—81,9%. Сохраняющийся гипертиреоз свидетельствует о недостаточной активности ^{131}I и требует повторного назначения препарата.
3. Лечение ^{131}I можно проводить в состоянии эутиреоза, но при этом ухудшаются исходы терапии.
4. Большие объемы щитовидной железы (до 110 мл) не являются ограничением для радиойодтерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Мельниченко Г. А., Петунина Н. А., Федак И. Р. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — № 1. — С. 28—31.
2. Фадеев В. В., Дроздовский Б. Я., Гусева Т. Н. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — Т. 51, № 1. — С. 3—10.

3. Angusti T. et al. // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41. — P. 1006—1009.
4. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Gram J. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149, N 6. — P. 485—492.
5. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Veje A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4439—4444.
6. Bonnema S. J., Bennedbaek F. N., Veje A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006.
7. Burch H. B. et al. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 121. — P. 553—559.
8. Carlier T., Salaun P. Y., Cavarec M. B. et al. // Nucl. Med. Commun. — 2006. — Vol. 27, N 7. — P. 559—566.
9. Cunnien A. J., Hay I. D., Gorman C. A. et al. // J. Nucl. Med. — 1982. — Vol. 23, N 11. — P. 978—983.
10. Eschmann S. M., Thelen M. H., Dittmann H. et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114, N 5. — P. 222—226.
11. Grosso M., Traino A., Boni G. et al. // Cancer Biother. Radiopharm. — 2005. — Vol. 20, N 2. — P. 218—223.
12. Hamburger J. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 1019—1024.
13. Hao S. T., Reasner C. A., Becker R. A. // Endocr. Pract. — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 484—485.
14. Henneman G., Krenning E. P., Sankaranarayanan K. // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 1369—1372.
15. Holm L. E., Dahlgvist I., Israelson A. et al. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 188—192.
16. Kendall-Taylor P., Keir M. J., Ross W. M. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 289, N 6441. — P. 361—363.
17. Metso S., Jaatinen P., Huhtala H. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 61, N 5. — P. 641—648.
18. Nordyke R. A., Gilbert F. I., Jr. // J. Nucl. Med. — 1991. — Vol. 32. — P. 411—416.
19. Saenger E. L., Thoma G. E., Thomkins E. A. // J. A. M. A. — 1968. — Vol. 205. — P. 147—152.
20. Santos R. B., Romaldini J. H., Ward L. S. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 7. — P. 525—530.
21. Shapiro B. // J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 34. — P. 1638—1641.
22. Tajiri J. // Kaku Igaku. — 2005. — Vol. 42, N 2. — P. 115—122.

Поступила 08.02.07

© А. Б. ДАЛМАТОВА, Е. Н. ГРИНЕВА, 2007

УДК 615.357.015.2:615.276.2].03:617.7-02:616.441-008.61].036.8

А. Б. Далматова, Е. Н. Гринева

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДНИЗОЛОНОМ И ЦИКЛОСПОРИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

ФАЗ и СР ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Целью исследования явилась оценка эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном и циклоспорином инфильтративной офтальмопатии (ИО) болезни Грейвса. 24 пациента (15 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 28 лет до 71 года с тяжелой активной офтальмопатией рандомизировали в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали пульс-терапию метилпреднизолоном, больные 2-й группы — комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином. Эффективность терапии оценивали по динамике показателей по шкале CAS (clinical activity score), STI (soft tissue inflammation), среднему экзофтальму, степени дисфункции экстраокулярных мышц, суммарному диаметру экстраокулярных мышц по данным компьютерной томографии через 2 нед от начала и через 36 нед после отмены терапии.

Через 2 нед терапии в обеих группах наблюдали снижение CAS, уменьшение воспалительных проявлений мягких тканей по шкале STI, уменьшение среднего экзофтальма. Через 36 нед после отмены терапии показатели пациентов 1-й группы вернулись к исходным, тогда как у пациентов 2-й группы сохранялся достигнутый положительный эффект.

Ключевые слова: пульс-терапия, метилпреднизолон, комбинированная терапия, офтальмопатия Грейвса.

The study was undertaken to evaluate the efficiency of methylprednisolone pulse therapy versus combined therapy with prednisolone and cyclosporine in the treatment of Graves' infiltrative ophthalmopathy. Twenty-four euthyroid patients (15 females and 9 males) aged 28 to 71 years who had severe active ophthalmopathy were randomized into 2 groups. Group 1 patients received pulse therapy with methylprednisolone while Group 2 patients were treated with a combination of prednisolone and cyclosporine. The efficiency of therapy was evaluated by the changes in indices by the clinical activity score (CAS), soft tissue inflammation (STI), average exophthalmos, the dysfunction of extraocular muscles, the total diameter of extraocular muscles by the data of computed tomography 2 weeks before the initiation of therapy and 36 weeks after its discontinuation.

Following 2-week therapy, the patients from both groups had lower CAS, diminished inflammatory soft tissue manifestations by the STI scale, and alleviated average exophthalmos. Thirty-six weeks after therapy discontinuation, the values returned to the baseline ones in Group 1 patients whereas the achieved positive effect is retained in Group 2 patients.

Key words: pulse therapy, methylprednisolone, combined therapy, Graves' ophthalmopathy.

Инфильтративная офтальмопатия (ИО) является наиболее распространенным экстрагипофизарным проявлением аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Она встречается более чем у 50% пациентов с болезнью Грейвса, реже у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Ее проявления варьируются от минимальных до тяжелой офтальмопатии, значительно снижающей качество жизни больных. Тяжелая активная офтальмопатия требует назначения иммуносупрессивной терапии. В течение многих лет препаратами выбора счита-

ются глюкокортикоиды. Они оказывают быстрый эффект, однако при отмене терапии или уменьшении дозы высока вероятность возвращения симптомов офтальмопатии. В литературе опубликованы данные в том, что добавление к терапии циклоспорина как мощного иммуносупрессанта улучшает прогноз пациентов с ИО и снижает вероятность рецидива. Мы провели исследование, в котором сравнили эффективность монотерапии метилпреднизолоном и комбинации преднизолона и циклоспорина у больных ИО.

Материалы и методы

В исследование включили 24 пациентов с тяжелой активной офтальмопатией.

Критерии включения: возраст от 20 до 75 лет; наличие тяжелой ИО; наличие активной ИО; длительность ИО не более 24 мес; эутиреоз на фоне поддерживающей дозы анти тиреоидных препаратов или без терапии в течение последних 2 мес; информированное согласие.

Критерии исключения: сопутствующие инфекционные заболевания; СД 2-го типа, декомпенсированный СД 2-го типа; артериальная гипертензия с артериальным давлением выше 160/90 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии; наличие остеопороза; переломы костей в течение последнего года; психические заболевания; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; двукратное повышение печеночных и/или панкреатических ферментов; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; предшествующая иммуносупрессивная терапия, рентгенотерапия или хирургическое лечение офтальмопатии.

Методы исследования:

- оценка тяжести ИО;
- оценка активности ИО;
- оценка воспалительных проявлений мягких тканей орбит (подробно об указанных методах изложено ниже);
- определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (св.Т₃, св.Т₄) электрохеомлюминесцентным методом на анализаторе Access, Beckman Coulter и титра микросомальных антител в сыворотке иммуноферментным методом (Immunotech/Чехия);
- ультразвуковое исследование щитовидной железы с оценкой структуры и объема щитовидной железы на аппарате Aloka-5500, Япония;
- экзофтальмометрия на экзофтальмометре Хертеля (в норме до 18 мм при базе 100 мм), офтальмологическое обследование;
- компьютерная томография (КТ) орбит (GE Signa Infinity 1,5 Тл) с оценкой среднего диаметра экстраокулярных мышц (средний диаметр нижних, верхних, латеральных и медиальных прямых мышц);
- А-mode ультразвукография с определением рефлексивности экстраокулярных мышц на аппарате NIDEK 3300;
- электрокардиография;
- фиброгастродуоденоскопия для оценки состояния слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки;
- контроль артериального давления;
- контроль глюкозы крови натощак и через 2 ч после еды;
- контроль массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ);
- биохимический и клинический анализы крови.

Методы оценки тяжести и активности ИО. Тяжесть ИО определяли по степени выраженности проптоза, оптической нейропатии, диплопии (табл. 1).

ИО считают тяжелой, если присутствует 1 симптом, соответствующий тяжелой степени, или 2 симптома, соответствующих умеренной степени, или 1 симптом умеренной степени и 2 легкой степени тяжести. Согласно рекомендациям Bach и Gorman, характер диплопии — интермиттирующая, перемежающаяся или постоянная — определяли по степени дисфункции экстраокулярных мышц. Выделяют 4 степени нарушения функции экстраокулярных мышц (Bach, Gorman, 1987):

1-я — интермиттирующая диплопия, возникает при воздействии провоцирующих факторов;

2-я — непостоянная диплопия, возникает при взгляде в стороны и вверх;

3-я — постоянная диплопия, возникает при взгляде прямо и вниз, корригируется призмами;

4-я — постоянная диплопия, не корригируется призмами.

Активность ИО оценивали по шкале клинической активности и рефлексивности экстраокулярных мышц при ультрасонографии.

По шкале клинической активности (clinical activity score — CAS) активность является суммарным показателем, определяющимся наличием или отсутствием 10 симптомов, каждый из которых оценивают в 1 балл.

Определение клинической активности по шкале CAS (Mourits 1989, 1997).

Основные признаки: спонтанная боль в глазах, боль при движении глаз, покраснение век, отек и набухание век, инъекция конъюнктивы, хемоз, набухание карункула.

Дополнительные признаки: увеличение проптоза на 2 мм за 1—3 мес, снижение остроты зрения за 1—3 мес, снижение подвижности глаза на 5° и более за 1—3 мес.

Максимальное количество баллов по шкале CAS — 10. ИО считали активной при наличии 4 баллов и более по шкале CAS и рефлексивности экстраокулярных мышц 40% и менее по данным ультрасонографии.

Для более детального описания воспалительных проявлений со стороны мягких тканей орбит использовали шкалу soft tissue inflammation (STI) — суммарный показатель, определяющийся наличием или отсутствием воспалительных симптомов.

Определение воспалительных проявлений со стороны мягких тканей орбит по шкале STI (Dickinson, Pergos, 2001):

Таблица 1
Оценка степени тяжести ИО (Bartalena L., Marcocci C., 2000)

Степень тяжести	Параметр		
	проптоз, мм	диплопия	оптическая нейропатия
Легкая	19—20	Интермиттирующая	Отсутствует или субклиническая
Умеренная	21—23	Непостоянная	Острота зрения 8/10—5/10
Тяжелая	> 23	Постоянная	Острота зрения < 5/10

Таблица 2
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа
Женщины	7	8
Мужчины	5	4
Из них курящие	7	7
Возраст, годы	53,2 (28–71)	52,0 (37–64)
Длительность ИО, мес	11,7 (5–24)	14,1 (9–24)
ТГГ (среднее, мМЕ/л)	1,3	2,3
Всего...	12	12

покраснение конъюнктивы (нет — 0 баллов, легкое — 1, умеренное — 2, тяжелое — 3); периорбитальный отек, отек век (нет — 0 баллов, легкий — 1, умеренный — 2, тяжелый — 3); дилатация сосудов (нет — 0 баллов, легкая — 1, умеренная — 2, тяжелая — 3); покраснение век (нет — 0 баллов, есть — 1); SLK — superior limbic ceratoconjunctivitis (нет — 0 баллов, умеренное — 2, тяжелое — 3); хемоз (нет — 0 баллов, умеренный — 2, тяжелый — 3); воспаление, набухание карункула, плики (нет — 0 баллов, умеренное — 1, тяжелое — 2); поражение роговицы (нет — 0 баллов, есть — 2). Максимальное количество баллов по данной шкале — 20.

Эффективность терапии оценивали по динамике CAS, STI, проптоза, степени дисфункции экстраокулярных мышц (диплопии), среднему диаметру экстраокулярных мышц при КТ орбит.

Эффективность оценивали через 2 нед от начала лечения и через 4 и 36 нед после отмены терапии.

Безопасность оценивали по наличию и выраженности симптомов ятрогенного синдрома Иценко—Кушинга, повышению уровня глюкозы в крови, депрессии, обострению хронических инфекций, повышению артериального давления, обострению язвенной болезни, лейкопении, анемии, увеличению массы тела, двукратному повышению печеночных ферментов, двукратному повышению панкреатической амилазы, повышению креатинина, мочевины. Безопасность оценивали через 2, 4, 8, 12 нед от начала лечения и через 4 и 36 нед после отмены терапии.

Таблица 3
Исходные данные по оценке ИО пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	среднее		
CAS	5,78 (4–8)	5,89 (4–8)	0,9
STI	4,1 (3–5)	4,3 (3–5)	0,7
Прогноз (средний из 2 глаз)	23,1 (20,0–25,0)	21,8 (20,0–25,0)	0,2
Диплопия, баллы	1,56 (0–3)	1,60 (0–3)	0,9
Средний диаметр мышц, мм	8,1 (5,1–10,4)	8,2 (5,9–11,5)	0,8
Рефлексивность, %	35,0 (33–40)	32,5 (20–40)	0,9

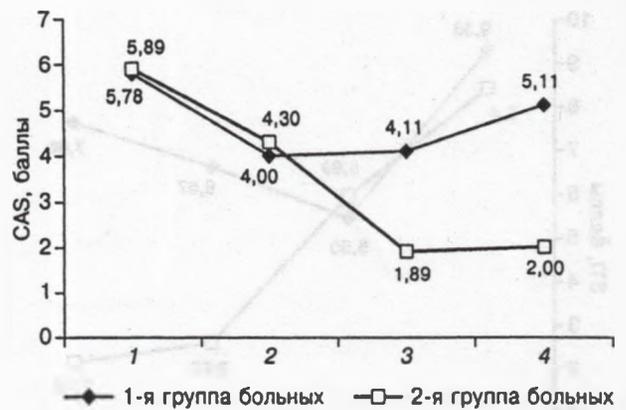


Рис. 1. Динамика CAS на терапии у пациентов с ИО.

Здесь и на рис. 2 и 3: по оси абсцисс — 1 — исходный показатель, 2 — данные, полученные через 2 нед терапии; 3 — через 4 нед после отмены терапии; 4 — через 36 нед после отмены терапии.

Схема исследования. Проведено продольное проспективное рандомизированное исследование. Все 24 пациента методом "несимметричной монеты" рандомизированы в 2 группы по 12 человек в зависимости от схемы терапии. Пациенты 1-й группы получали метилпреднизолон в дозе 12,5 мг/кг в месяц внутривенно капельно (однократно в мес в течение 3 мес); между пульс-терапией — преднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 мес с постепенной отменой. Продолжительность терапии — 4,5 мес. Пациенты 2-й группы получали преднизолон перорально в дозе 60 мг/сут с постепенной отменой в течение 3 мес и циклоспорин перорально по схеме: 1-й месяц в дозе 5 мг/кг в сутки; 2-й месяц — 2,5 мг/кг в сутки; 3-й месяц — 1,25 мг/кг в сутки. Продолжительность терапии — 3,5 мес.

Статистический анализ проводили при помощи прикладных программ SPSS 12.01 RUS. Для сравнения групп использовали непараметрические методы (U-критерий Манна—Уитни). Данные в тексте и таблицах представлены в виде среднего, минимума, максимума. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

На начало исследования группы пациентов значимо не различались по полу, возрасту, длительности ИО (табл. 2). Также не было значимых различий по клинической активности ИО, выраженности воспалительных проявлений со стороны мягких тканей, проптозу, дисфункции экстраокулярных мышц, среднему диаметру мышц при КТ, рефлексивности мышц по данным ультразвукографии (табл. 3).

Через 2 нед от начала терапии отмечали положительную динамику в обеих группах, выражающуюся в достоверном снижении клинической активности в 1-й группе с 5,78 до 4,0 балла ($p_1 = 0,03$), во 2-й группе — с 5,89 до 4,3 балла ($p_2 = 0,03$, между группами $p = 0,6$) (рис. 1), уменьшении воспалительных проявлений со стороны мягких тканей в 1-й группе с 9,33 до 5,5 балла ($p_1 = 0,04$), во 2-й группе с 8,44 до 5,99 балла



Рис. 2. Динамика STI на терапии у пациентов с ИО.

($p_2 = 0,01$, между группами — $p = 0,7$) (рис. 2), уменьшении проптоза в 1-й группе с 23,1 до 21,7 мм ($p_1 = 0,09$), во 2-й группе с 21,8 до 19,8 мм ($p_2 = 0,01$, между группами $p = 0,2$) (рис. 3). При оценке методов определения активности ИО эталоном служит положительный ответ на иммуносупрессивную терапию. В данном случае положительный ответ на терапию наблюдали у подавляющего большинства больных, следовательно, можно предположить, что в исследование включены пациенты с действительно активной ИО. Оценивая среднюю рефлексивность в обеих группах, видим, что она значимо не различалась и была менее 40%, что соответствует принятым представлениям.

Через 36 нед после отмены терапии положительный эффект сохранялся у 58% пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином, и у 25% больных 1-й группы. Положительный эффект выражался в снижении клинической активности ИО до 2 баллов (при сравнении с исходными данными $p = 0,01$, между группами $p = 0,01$) (рис. 4), уменьшении воспалитель-



Рис. 3. Динамика проптоза на терапии у пациентов с ИО.

В 1-й группе

Во 2-й группе



Рис. 4. Сравнение сохранения эффекта через 36 нед после отмены терапии.

ных проявлений по шкале STI до 2,2 балла (при сравнении с исходными данными $p = 0,01$, между группами $p = 0,01$) (см. рис. 2), уменьшении проптоза до 19,6 мм (при сравнении с исходными данными $p = 0,01$, между группами $p = 0,004$) (см. рис. 3). Тогда как в группе пациентов, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном, показатели вернулись к исходным. Также у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином, отмечали уменьшение среднего диаметра экстраокулярных мышц, однако эти изменения не были достоверными ($p = 0,1$).

По результатам терапии через 36 нед после ее отмены все пациенты были разделены на сохранивших и не сохранивших эффект. Для определения сохранения положительного эффекта использовали большие и малые критерии. К большим критериям отнесли уменьшение степени дисфункции экстраокулярных мышц на одну градацию, уменьшение среднего диаметра мышц по данным КТ. К малым критериям — уменьшение активности и воспалительных проявлений, уменьшение экзофтальма. Сохранение положительного эффекта имело место при наличии 1 большого или 2 малых критериев.

Через 36 нед после отмены лечения в группе, получавшей комбинированную терапию, достигнутый положительный эффект сохранился у 7 (58%) из 12 пациентов, тогда как в группе, получавшей пульс-терапию метилпреднизолоном, — только у 3 (25%) из 12 пациентов.

Выводы

1. Результаты 2-недельной терапии значимо не различались в обеих группах, что свидетельствует об эффективности глюкокортикоидной терапии при активной ИО.

2. Через 36 нед после отмены терапии достигнутый положительный эффект сохранялся у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином.

3. Можно предположить, что добавление к терапии циклоспорина приводит к более стойкому иммуносупрессивному эффекту и способствует наступлению ремиссии ИО.

Поступила 01.02.07

© О. Ю. РЕБРОВА, 2007

УДК 616.43:311.17

О. Ю. Реброва

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ОРИГИНАЛЬНЫХ СТАТЬЯХ ЖУРНАЛА "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" ЗА 1999—2006 ГГ.

Общество специалистов доказательной медицины, Москва

Проанализированы 58 оригинальных статей журнала "Проблемы эндокринологии" за 2005—2006 гг. с точки зрения качества представления в них результатов статистического анализа. Обнаружено, что только в 17% работ примененные методы оказались адекватны поставленным задачам и имеющимся данным, 15% статей не содержат ошибок в представлении результатов статистического анализа, в 13% публикаций статистический анализ описан с необходимой степенью подробности. Отмечена положительная динамика по отношению к ситуации 1999—2000 гг.

Ключевые слова: статистический анализ, доказательная медицина, эндокринология, Россия

Fifty-eight original articles published in the journal "Problemy endokrinologii" over 2005-2006 are analyzed in the context of the quality of presentation of the results of statistical analysis in them. The used methods were ascertained to be in compliance with the set tasks and the available data only in 17% of the articles, 15% of them contain no errors in the presentation of the results of statistical analysis, statistical analysis is described in necessary details in 13%. There is a positive trend as compared with that in 1999-2000.

Key words: statistical analysis, evidence-based medicine, endocrinology, Russia.

В настоящее время методологическое качество отечественных научных медицинских публикаций значительно отстает от мирового уровня [1, 3, 4]. Одна из важнейших причин такого отставания — неправильно проведенный и/или неправильно представленный статистический анализ данных, полученных в клинических и эпидемиологических исследованиях. В то же время обоснованность выводов исследования результатами статистического анализа является краеугольным камнем концепции доказательной медицины, получившей в мире широкое распространение.

В 2001 г. на IV Всероссийском конгрессе эндокринологов (Санкт-Петербург) нами были представлены результаты оценки качества проведенного и представленного статистического анализа 58 оригинальных статей журнала "Проблемы эндокринологии" (ПЭ) за 1999—2000 гг. Критерии этой оценки основывались на известных монографиях [2, 5—7]. В 2004 г. редакция ПЭ ввела в действие новые требования к рукописям, в которых был существенно расширен раздел, касающийся статистического анализа данных. В связи с этим спустя 6 лет представлялись актуальными повторение такого анализа и оценка динамики качества представления результатов статистического анализа в оригинальных статьях журнала ПЭ.

Материалы и методы

В 2001 г. были проанализированы 58 оригинальных статей за 1999—2000 гг., в 2006 г. — 58 оригинальных статей за 2005—2006 гг. (разделы журнала "Клиническая эндокринология", "Экспериментальная эндокринология"). Статьи включали в исследование подряд, без применения критериев включения и исключения.

В обоих случаях оценку проводили по единой схеме (см. таблицу).

Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сопоставления групп применяли точный критерий Фишера (ТКФ), реализованный в пакете Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

Результаты

В 5 (около 9%) из 58 статей за 1999—2000 гг. и в 5 статьях за 2005—2006 гг. статистический анализ не применяли, в связи с чем в обоих случаях дальнейший анализ проводили для 53 статей каждого временного периода.

Результаты ответа на вопрос «Содержится ли в разделе "Материалы и методы" описание методов статистического анализа?» представлены на рис. 1. Статистически значимо уменьшилось число статей без описания статистического анализа в разделе "Материалы и методы" ($p = 0,016$). При этом доля статей, в которых есть описание статистического анализа, и доля статей, в которых он описан недос-

Критерии оценки качества представления результатов статистического анализа в публикациях

Критерий оценки	Варианты ответов
Описание статистического анализа в разделе "Материалы и методы"	Есть Недостаточное либо ошибочное Нет
Соответствие статистических методов задачам и данным	Есть Неясно Нет
Нет ли ошибок в представлении результатов статистического анализа?	Нет Есть
Описание статистического анализа в разделе "Результаты"	Достаточное Недостаточное Отсутствует

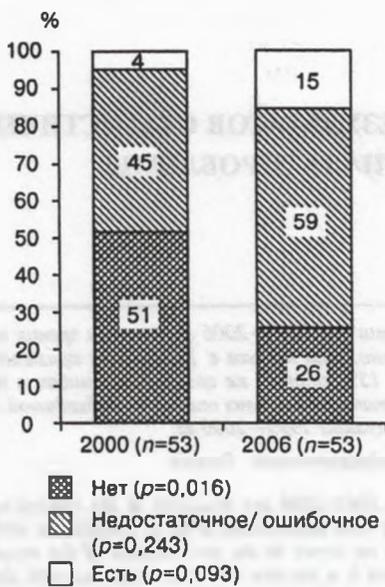


Рис. 1. Описание статистического анализа в разделе "Материалы и методы".

таточно подробно либо ошибочно, увеличилась незначимо. К сожалению, по-прежнему встречаются такие некорректные фразы, как "значимость корреляционной связи определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента", "статистическую обработку результатов осуществляли ... с использованием пакета прикладных программ Windows XP", "для определения силы связи ... применяли ... коэффициент достоверности корреляции", "значимость отличий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали в тесте Шапиро—Уилка".

На рис. 2 отражено соответствие примененных статистических методов анализируемым данным и задачам исследования. К сожалению, тексты большинства статей по-прежнему не позволяют судить об этом важном аспекте исследования, однако доля

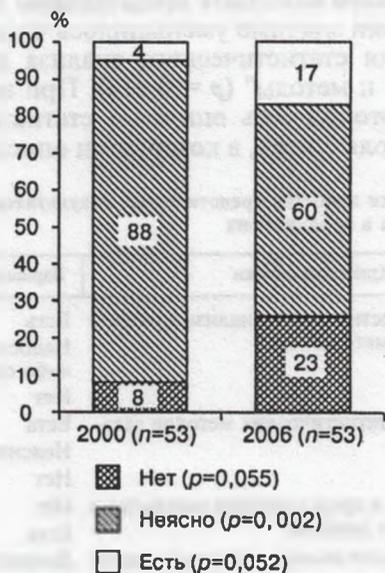


Рис. 2. Соответствие статистических методов задачам и данным.

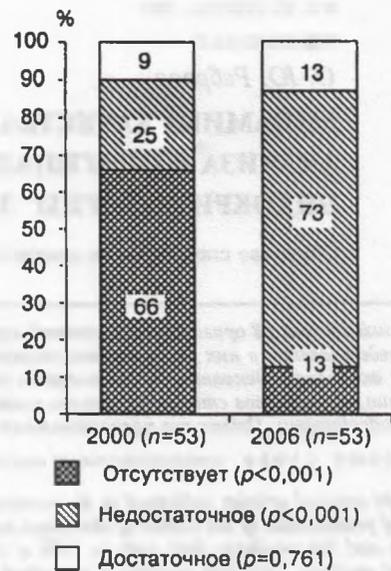


Рис. 3. Описание статистического анализа в разделе "Результаты".

таких статей за 6 лет статистически значимо уменьшилась ($p = 0,002$). В качестве положительной тенденции следует отметить более широкое применение авторами непараметрических методов анализа, что при ограниченных объемах выборок в большинстве исследований представляется целесообразным.

При анализе частоты ошибок в описании результатов статистического анализа в статьях обнаружено, что доля статей, содержащих такие ошибки, очень велика и не уменьшилась за 6 лет ($p = 0,555$): 91% в 1999—2000 гг. и 85% в 2005—2006 гг. Наиболее распространенными ошибками по-прежнему являются:

- неправильное оформление таблиц (отсутствие указаний числа наблюдений в группах и подгруппах, наименований используемых описательных статистик);
- использование в качестве описательной выборочной статистики стандартной ошибки среднего;
- необоснованные результатами статистического анализа утверждения о более высоких/низких значениях показателей в той или иной группе, о существовании связей признаков.

Остановимся подробнее на последнем пункте. Такие утверждения встречаются не только в разделах "Результаты", но и в выводах. Так, в одной из статей авторы делают вывод о большей эффективности одного препарата по сравнению с другим, однако никакого статистического обоснования этого утверждения в статье не приводят. Следует обратить также особое внимание на то, что в ряде случаев такие утверждения являются не только необоснованными, но и ложными. Например, авторы одной статьи обнаружили некий феномен у 16,3% больных 1-й группы и 11,1% больных 2-й группы и сделали вывод о том, что в 1-й группе он встречается чаще. Проведенные же нами расчеты показали, что при числе наблюдений 43 и 18 соответственно в 1-й и 2-й группах различий в частоте нет ($p = 0,7$, ТКФ).

На рис. 3 отражены результаты анализа раздела "Результаты" с точки зрения подробности описания проведенного авторами статистического анализа. Можно видеть, что удовлетворительное описание по-прежнему встречается в малой доле статей, однако существенным является тот факт, что доля статей, где описание статистического анализа в разделе "Результаты" можно было считать отсутствующим, снизилась примерно в 5 раз ($p < 0,001$).

Обсуждение

Таким образом, налицо стремление авторов отметить применение методов статистического анализа в разделе "Материалы и методы". При этом в публикациях 2005—2006 гг. только в 17% работ примененные методы оказались адекватными поставленным задачам и имеющимся данным, 15% статей не содержат ошибок в предоставлении результатов статистического анализа, и в 13% публикаций статистический анализ описан с необходимой степенью подробности.

За прошедшие 6 лет прослеживается положительная динамика по 3 из 4 критериев оценки, что свидетельствует об изменении к лучшему ситуации с применением статистического анализа в медицинских исследованиях. По-видимому, этому также способствовало введение редакцией в 2004 г.

новых требований к рукописям. В то же время, к сожалению, следует констатировать, что большинство статей ПЭ им не соответствует. Обычной практикой редакционной работы зарубежных журналов в таких случаях является отклонение статьи без рассмотрения существа исследования, что заставляет авторов строго соблюдать объявленные требования. В нашей стране это по ряду причин пока невозможно, однако нельзя не призвать исследователей стремиться к повышению методологического уровня своих рукописей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бащинский С. Е. // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. — М., 2006. — С. 417—428.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1998.
3. Зорин Н. А., Немцов А. В., Калинин В. В. // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. — М., 2006. — С. 442—459.
4. Леонов В. П., Ижевский П. В. // Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций. — М., 2006. — С. 429—441.
5. Altman D. G. Practical Statistics for Medical Research. — London, 1991.
6. Lang T. A., Secic M. How to Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers. — Philadelphia, 1997.
7. Motulsky H. Intuitive Biostatistics. — New York; Oxford, 1995.

Поступила 28.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.153.455-008.61-08

D. M. Nathan¹, J. B. Buse², M. B. Davidson³, R. J. Heine⁴, R. R. Holman⁵, R. Sherwin⁶, V. Zinman⁷

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: АЛГОРИТМ-КОНСЕНСУС ДЛЯ НАЧАЛЬНОЙ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (КОНСЕНСУС АМЕРИКАНСКОЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ И ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ИЗУЧЕНИЯ ДИАБЕТА)*

¹Diabetes Center, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, ²University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, ³Clinical Trials Unit, Charles R. Drew University, Los Angeles, ⁴Diabetes Center, VU University Medical Center, Amsterdam, ⁵Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University, Oxford, ⁶Department of Internal Medicine and Endocrinology, Yale University School of Medicine, New Haven, ⁷Departments of Endocrinology and Metabolism, Mount Sinai Hospital, University of Toronto

Эпидемия сахарного диабета (СД) охватила весь мир в конце XX—начале XXI века. Существенно снизить заболеваемость может достижение оптимального контроля гликемии, эффективность которого стала основным приоритетом в лечении СД [1—3]. Наряду с тем что борьба с гипергликемией — ключевым метаболическим нарушением при СД 2-го типа — занимает основное место в лечении этого заболевания, терапия других ассоциированных расстройств, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, ожирение и инсулиновая резистентность, также оказалась в

центре научных исследований. Интенсивный контроль гликемии, приводящий к снижению уровня HbA_{1c}, препятствует развитию осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) при СД 1-го типа [9, 10]; однако влияние интенсивной сахарпонижающей терапии на ССЗ при СД 2-го типа остается предметом активных исследований [11]. Некоторые методы сахарпонижающей терапии обладают дополнительными преимуществами по влиянию на факторы риска ССЗ, в то время как другие снижают гликемию без дополнительных благоприятных эффектов.

Процесс создания консенсуса

Настоящие рекомендации и алгоритм основаны на данных клинических исследований различных

*Опубликовано N Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, V 8. Переводчик Ю. Сыч. Сокращенный вариант статьи подготовлен А. Горбовской.

возможностей терапии СД 2-го типа и на собственном опыте участников консенсуса с учетом основной цели лечения — достижения и поддержания уровня глюкозы, максимально близкого к уровню гликемии у здоровых людей. Недостаточность доказательств высокого уровня гликемии, полученных в сравнительных клинических исследованиях с непосредственным сравнением различных вариантов лечения СД, остается основной помехой в выделении одного основного класса препаратов или комбинации лекарств, обладающих преимуществами по сравнению с остальными.

Целевые уровни гликемии

Контролируемые клинические исследования, такие как Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT) [4], Стокгольмское интервенционное исследование [5] по СД 1-го типа, Британское проспективное исследование диабета (UKPDS) [6, 7] и исследование Кумамото (Kumamoto) [8] по СД 2-го типа, способствовали определению целевых уровней гликемии.

Согласно последним рекомендациям Американской диабетологической ассоциации целевой уровень HbA_{1c} , определенный на основании практического и ожидаемого снижения частоты развития осложнений, в среднем ниже 7% [12]. Для каждого конкретного пациента содержание HbA_{1c} должно быть как можно ближе к норме (< 6%), без значимых гипогликемических состояний. Последние рекомендации Европейской международной федерации диабета по гликемическому контролю сводятся к достижению уровня HbA_{1c} ниже 6,5%. Верхняя граница нормы составляет 6,1% ($M \pm 2SD$). По нашему мнению, уровень $HbA_{1c} \geq 7\%$ должен служить сигналом к началу или изменению терапии для достижения его значения хотя бы ниже 7%. Мы понимаем, что на практике у некоторых пациентов нелегко этого добиться, поэтому призываем взвешивать потенциальный риск и пользу любого более интенсивного метода лечения для каждого больного.

Принципы выбора сахарпонижающей терапии

Выбор специфического сахарпонижающего агента основывается на его ожидаемой эффективности по снижению уровня глюкозы в крови, наличии экстрагликемических эффектов, способных предотвращать отдаленные осложнения, на профиле безопасности, переносимости и стоимости.

Эффективность в отношении снижения гликемии

В отличие от дифференцированных влияний на гликемию разных сахарпонижающих средств, в настоящее время недостаточно данных об их побочных действиях, что позволило бы рекомендовать одно из них или их комбинацию как обладающие преимуществами по сравнению с другими. Другими словами, благотворное влияние терапии на отдаленные осложнения СД можно ориентировочно

оценить лишь по степени гликемического контроля, а не по другим специфическим эффектам сахарпонижающих средств. В исследовании UKPDS сравнивали 3 варианта сахарпонижающей терапии (производными сульфонилмочевины, метформином и инсулином), но не смогли доказать преимуществ какого-либо одного из них по сравнению с другими с точки зрения профилактики осложнений [6, 7]. Мы считаем, что справедливо оценивать и сравнивать сахарпонижающую терапию по достигаемому уровню HbA_{1c} и специфическим побочным эффектам, переносимости и стоимости.

Негликемические эффекты лечения

Кроме непосредственного эффекта на уровень гликемии отдельные препараты оказывают важное специфическое влияние на факторы риска ССЗ, а именно на артериальную гипертензию и дислипидемию. В наши рекомендации мы также включили эффекты препаратов, которые могли бы улучшать или ухудшать прогноз досрочного контроля гликемии, — изменение массы тела, резистентности к инсулину или инсулинсекретирующей способности поджелудочной железы у пациентов с СД 2-го типа.

Выбор специфических методов лечения СД и их роль в лечении СД 2-го типа

Характеристикам отдельных методов лечения диабета, изложенных далее, посвящено несколько обзоров [13—21]. Нашей целью является предоставление информации для обоснованного выбора того или иного метода лечения, порядка их назначения и возможностей комбинации. Важным этапом лечения, повышающим вероятность длительного контроля диабета, является ранняя диагностика заболевания, когда метаболические нарушения, связанные с диабетом, еще не очень тяжелы. Чем ниже уровень гликемии в момент постановки диагноза диабета, тем ниже будет в дальнейшем поддерживаемый уровень HbA_{1c} и меньше вероятность отдаленных осложнений [22].

Изменение образа жизни

Основными внешними факторами, повышающими риск развития СД 2-го типа, являются генетический риск, избыточное питание и малоподвижный образ жизни, приводящие к избыточной массе тела и ожирению [23]. Не удивительно, что мероприятия, направленные на устранение или уменьшение влияния этих факторов, дают положительный эффект в отношении контроля гликемии при установленном СД 2-го типа [24]. Несмотря на то что споры по поводу эффективности различных диет продолжаются, снижение массы тела практически всегда сопровождается улучшением показателей гликемии. К сожалению, высокая частота повторного увеличения массы тела ограничивает роль изменения образа жизни как эффективного средства для длительного контроля гликемии. Наиболее убедительные данные о том, что уменьшение

массы тела эффективно снижает уровень гликемии при СД 2-го типа, были получены при 2-летнем наблюдении за пациентами, перенесшими хирургическое удаление жировой ткани [25, 26]. В этих условиях отмечалась ремиссия СД при стойком снижении массы тела более чем на 20 кг [25, 26]. Исследования, посвященные лекарственной терапии ожирения, выявляют высокую частоту "выбывания", низкую частоту поддержания достигнутого эффекта и неблагоприятные последствия лечения. Препараты для снижения массы тела в настоящее время не назначают в качестве основной терапии СД. Помимо положительного влияния снижения массы тела на гликемический контроль, похудание и физические нагрузки улучшают прогноз в отношении развития сопутствующих ССЗ, уменьшая такие факторы риска, как артериальная гипертензия, атерогенный профиль липидов в крови и другие последствия ожирения [25–28].

Учитывая все описанные преимущества, программы по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела и повышение физической активности, должны являться составной частью мероприятий по лечению СД. В то же время использование этих программ для длительного контроля гликемии у пациентов с СД 2-го типа в большинстве случаев не исключает дополнительного медикаментозного лечения.

Лекарственная терапия

Характеристики доступных на сегодняшний день сахарпонижающих препаратов, применяемых в виде монотерапии, приведены в таблице. Сахарпонижающая эффективность отдельных средств и их комбинаций, продемонстрированная в клини-

ческих испытаниях, обусловлена не только их внутренними свойствами, но также и исходным уровнем гликемии, длительностью диабета, характером предшествующей терапии и другими факторами. Основным критерием при выборе класса препаратов или отдельного средства, в начале или при смене терапии является интегративный показатель контроля гликемии. При высокой гликемии (например, $HbA_{1c} > 8,5\%$) либо рекомендуются препараты с более выраженным и быстрым сахарпонижающим эффектом, либо более раннее начало комбинированной терапии. Напротив, при уровне гликемии, близком к целевым значениям (например, $HbA_{1c} < 7,5\%$), можно применять препараты с меньшим потенциалом и/или более медленным развитием эффекта. Очевидно, что в выборе целевых уровней гликемического контроля и средств для их достижения необходим индивидуальный подход к каждому пациенту, со взвешенным учетом потенциального снижения HbA_{1c} , ожидаемых отдаленных преимуществ и специфической безопасности, а также с учетом прочих характеристик выбранного средства, включая побочные эффекты, переносимость, приверженность пациента лечению, материальные затраты и негликемические эффекты. В конце концов, СД 2-го типа — это прогрессирующее заболевание с тенденцией к ухудшению гликемии с течением времени, поэтому медикаментозная терапия необходима на протяжении всего лечения.

Метформин — единственный бигуанид, применяемый в большинстве стран мира. Его основной эффект заключается в снижении продукции глюкозы печенью и уменьшении уровня гликемии натощак. Обычно монотерапия метформином приводит к снижению содержания HbA_{1c} примерно на

Методы лечения СД, применяемые в качестве монотерапии

Метод	Ожидаемое снижение HbA_{1c} , %	Преимущества	Недостатки
1-й этап. Начало лечения: снижение массы тела и увеличение физической активности	1–2	Низкие затраты, много преимуществ	Эффективность снижается уже на 1-м году
применение метформина	1,5	Недорогой, масса тела стабильна	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, в редких случаях лактат-ацидоз
2-й этап. Дополнительная терапия:	1,5–2,5	Нет ограничения доз, недорогой, улучшает липидный профиль	Инъекции, контроль гликемии, гипогликемия, увеличение массы тела
инсулин	1,5	Дешевый	
сульфонилмочевина	0,5–1,4	Улучшает липидный профиль	Увеличение массы тела, гипогликемия*
ТЗД		Задержка жидкости, увеличение массы тела, высокая цена	
Другие препараты:			
ингибиторы α -глюкозидаз	0,5–0,8	Масса тела стабильна	Частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, прием 3 раза в сут, дорогой
эксенатид	0,5–1,0	Снижение массы тела	Инъекции, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, дорогой, мало опыта применения
глиниды	1–1,5**	Короткое действие	Прием 3 раза в сут, дорогой
прамлинтид	0,5–1,0	Снижение массы тела	Инъекции, прием 3 раза в сут, дорогой, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ, мало опыта применения

Примечание. * — тяжелая гипогликемия при приеме препаратов сульфонилмочевины развивается редко; ** — репаглинид более эффективно снижает HbA_{1c} , чем натеглинид.

1,5% [15, 29]. Препарат обычно хорошо переносится, а самые частые нежелательные эффекты возникают со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несмотря на потенциальный риск фатального исхода при лактат-ацидозе, это состояние чрезвычайно редкое (менее 1 случая на 100 000 леченых пациентов) [30]. Монотерапия метформином обычно не сопровождается гипогликемическими состояниями и может безопасно применяться у пациентов с преддиабетической гипергликемией без риска развития гипогликемий [31]. Основные негликемические эффекты метформина заключаются в стабилизации или умеренном снижении массы тела, что выгодно отличает его от других сахарпонижающих препаратов. Исследование UKPDS продемонстрировало положительное влияние метформина на исходы ССЗ, но это требует дальнейшего подтверждения [7].

Производные сульфонилмочевины снижают уровень гликемии, стимулируя секрецию инсулина. Они дают практически такой же сахарпонижающий эффект, как и метформин, т. е. позволяют снизить уровень HbA_{1c} примерно на 1,5% [14]. Основное неблагоприятное действие — гипогликемия, но тяжелые случаи с развитием судорог и комы, требующие интенсивной терапии, встречаются редко. Кроме того, в начале лечения сульфонилмочевинной возможно небольшое увеличение массы тела (примерно 2 кг), что, вероятно, негативно отразится на общем риске ССЗ, хотя это и не доказано. Опасения, что препараты сульфонилмочевины могут повышать смертность от ССЗ при СД 2-го типа, основанные на результатах исследования Университетской группы Программы диабета (University Group of Diabetes Program), не подтвердились в исследовании UKPDS [6].

Глиниды. Как и производные сульфонилмочевины, глиниды стимулируют секрецию инсулина, но посредством связывания с другим участком рецептора сульфонилмочевины [16]. У них более короткое по сравнению с препаратами сульфонилмочевины время полувыведения, поэтому они требуют более частого введения. Натеглинид несколько менее эффективен в снижении уровня HbA_{1c} , чем репаглинид, как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [32, 33]. При приеме глинидов риск увеличения массы тела такой же, как и при лечении производными сульфонилмочевины.

Ингибиторы α -глюкозидаз уменьшают скорость переваривания полисахаридов в проксимальных отделах тонкого кишечника, таким образом преимущественно снижая постпрандиальную гликемию без риска развития гипогликемии. Они менее эффективны, чем метформин или производные сульфонилмочевины, в уменьшении общего уровня гликемии и HbA_{1c} на 0,5—0,8% [17]. Поскольку углеводы всасываются в более дистальных отделах кишечника, при приеме этих препаратов не снижается масса тела и не развивается синдром мальабсорбции, однако увеличение поступления углеводов в толстый кишечник обычно сопровождается повышенным газообразованием и неприятными эффектами со стороны ЖКТ. Эти побочные дейст-

вия в клинических исследованиях приводят к отмене ингибиторов α -глюкозидаз в 25—45% случаев [17, 34].

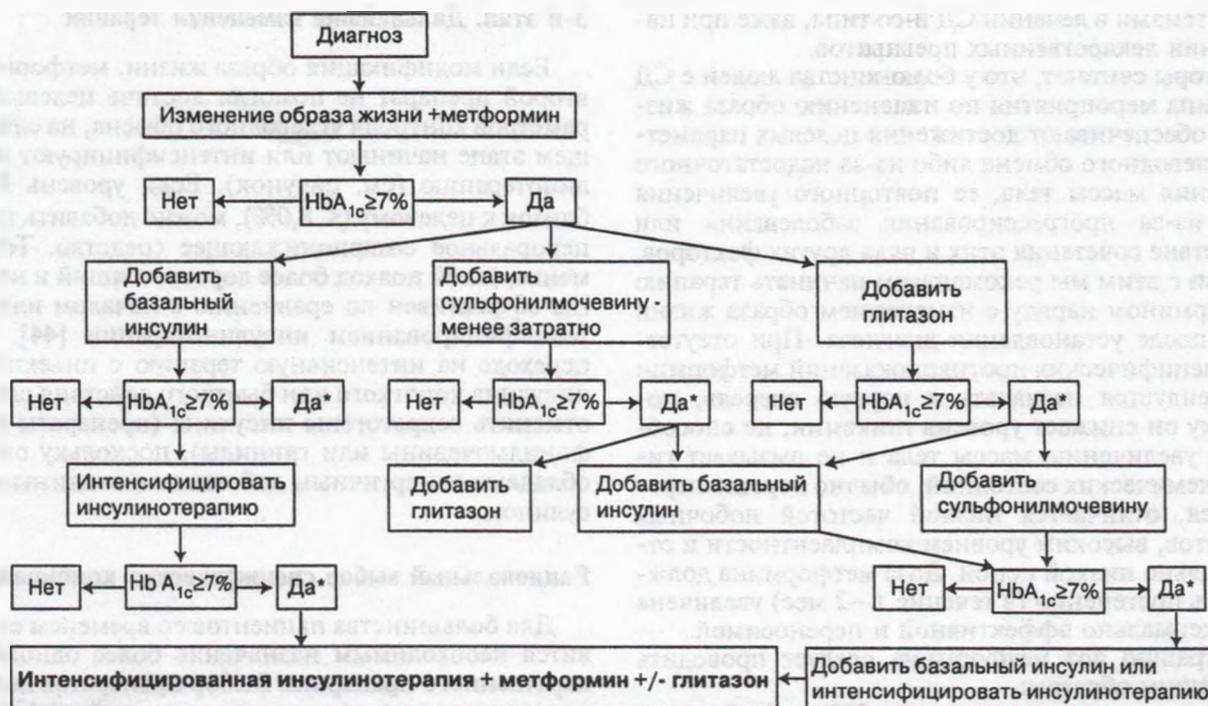
Тиазолидиндионы (ТЗД), или глитазоны, — модуляторы γ -рецепторов пероксисомного пролифератора (PPAR- γ). Они повышают чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к эндогенному и экзогенному инсулину — инсулиновые сенситайзеры [19]. Ограниченные данные о монотерапии ТЗД свидетельствуют о снижении уровня HbA_{1c} на 0,5—1,4%. Наиболее распространенными нежелательными эффектами ТЗД являются задержка жидкости и увеличение массы тела. В некоторых исследованиях продемонстрировано увеличение жировой ткани, преимущественно подкожной, с перераспределением жира из висцеральных депо. Задержка жидкости проявляется периферическими отеками; возможно развитие или декомпенсация сердечной недостаточности.

Инсулин — самое известное из ныне существующих сахарпонижающих средств с максимальным опытом применения. При использовании в адекватных дозах он наиболее эффективно снижает любое повышенное содержание HbA_{1c} до уровня, близкого к целевому. Для преодоления инсулинрезистентности при СД 2-го типа и достижения целевого уровня HbA_{1c} могут потребоваться несколько более высокие дозы инсулина (≥ 1 ЕД на 1 кг), чем для лечения СД 1-го типа. Инсулинотерапия сопровождается увеличением массы тела примерно на 2—4 кг, что может повысить риск ССЗ. Терапия инсулином также сопровождается гипогликемическими состояниями, которые при СД 2-го типа развиваются гораздо реже, чем при СД 1-го типа. В клинических исследованиях по достижению нормогликемии и среднего уровня $HbA_{1c} \approx 7\%$ тяжелые состояния гликемии развивались в 1—3 случаях на 100 человеко-лет [8, 35—38] по сравнению с 61 случаем на 100 человеко-лет в группе интенсивной терапии DCCT [4].

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (эксенатид). Глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1) 7-37 — натуральный пептид, выбрасываемый L-клетками тонкого кишечника и стимулирующий секрецию инсулина. Хотя опубликованных исследований по этому новому препарату намного меньше, чем по другим сахарпонижающим средствам, эксенатид-4, по-видимому, способен снижать уровень HbA_{1c} на 0,5—1% в основном за счет уменьшения постпрандиальной гликемии [39—42]. Эксенатид также подавляет секрецию глюкагона и замедляет перистальтику кишечника. Его применение не сопровождается гипогликемиями, но при этом несколько чаще развиваются нежелательные эффекты со стороны ЖКТ: 30—45% пациентов отмечают один или несколько эпизодов тошноты, рвоты или диареи [39—42].

Агонисты амилина (прамлинтид). Прамлинтид — синтетический аналог гормона β -клеток амилина. В настоящее время в США он одобрен к применению только в качестве дополнительной терапии к инсулину.

Прамлинтид вводится подкожно, перед едой. Подавляет выработку глюкагона в зависимости от



Алгоритм контроля метаболизма при СД 2-го типа. Стимулировать модификацию образа жизни при каждом визите.

* — контроль HbA_{1c} каждые 3 мес до понижения ниже 7% и затем каждые 6 мес.

содержания глюкозы и снижает преимущественно постпрандиальные колебания уровня гликемии [21]. В клинических испытаниях уровень HbA_{1c} снижался на 0,5–0,7% [43]. Основные нежелательные побочные эффекты препарата связаны с ЖКТ.

Как начинать сахарпонижающую терапию и дальнейшие действия

За исключением редких ситуаций, например при выраженном катаболизме или гиперосмолярности, при диабетическом кетоацидозе или если пациент не в состоянии самостоятельно принимать жидкость (см. раздел "Особые условия и группы пациентов"), для начала или изменения сахарпонижающей терапии госпитализация в стационар не обязательна. В лечении диабета основная роль отводится пациенту, который должен быть хорошо обучен. У многих больных достаточно эффективной оказывается монотерапия, однако из-за прогрессирующего характера заболевания часто со временем требуется комбинированное лечение для поддержания целевых значений гликемии.

В начале терапии необходимо ежедневно измерять уровень гликемии натощак и после еды (постпрандиально). Самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови — важный элемент при добавлении нового препарата или изменении доз, особенно инсулина. Гликемия натощак, измеренная несколько раз подряд в течение недели, обычно хорошо коррелирует с уровнем HbA_{1c} . Инсулинотерапия требует более частого и тщательного мониторинга.

Алгоритм

Алгоритм подбора терапии (см. рисунок) учитывает характеристики каждого варианта терапии, их синергизм и стоимость. Цель лечения — достижение и поддержание уровня гликемии, близкого к диапазону гликемии здорового человека, а также смена терапии так быстро, как позволяет титрация дозы конкретного препарата. В этот алгоритм не включены прамлинтид, эксенатид, ингибиторы α -глюкозидаз и глиниды в связи с их относительно невысокой сахарпонижающей активностью, ограниченными данными клинического использования и/или относительной дороговизной (см. таблицу). В то же время у некоторых пациентов их можно рассматривать как подходящую альтернативу другим вариантам терапии.

1-й этап. Изменение образа жизни и прием метформина

Основываясь на многочисленных преимуществах уменьшения массы тела и повышения физической активности, прекрасного соотношения эффективности и затрат этих мероприятий, был принят консенсус о том, что методы изменения образа жизни должны стать 1-м этапом в лечении впервые выявленного СД 2-го типа. Эти мероприятия необходимо проводить с участием специалистов, работающих в системе здравоохранения, в частности диетологов; они также должны учитывать этнические и культурные особенности населения. Более того, пожизненный контроль гликемии, артериального давления и содержания липидов в крови, стремление к снижению массы тела (или хотя бы ее поддержание) должны оставаться приоритет-

ными темами в лечении СД 2-го типа, даже при назначении лекарственных препаратов.

Авторы считают, что у большинства людей с СД 2-го типа мероприятия по изменению образа жизни не обеспечивают достижения целевых параметров углеводного обмена либо из-за недостаточного снижения массы тела, ее повторного увеличения либо из-за прогрессирования заболевания или вследствие сочетания этих и ряда других факторов. В связи с этим мы рекомендуем начинать терапию метформином наряду с изменением образа жизни сразу после установления диагноза. При отсутствии специфических противопоказаний метформин рекомендуется назначать в первую очередь, поскольку он снижает уровень гликемии, не способствует увеличению массы тела и не вызывает гипогликемических состояний, обычно хорошо переносится, отличается низкой частотой побочных эффектов, высоким уровнем комплаентности и относительно низкой ценой. Доза метформина должна быть постепенно (в течение 1–2 мес) увеличена до максимально эффективной и переносимой.

Титрацию доз метформина следует проводить следующим образом:

- начинать терапию с дозы 500 мг 1–2 раза в сутки во время еды (завтрак и/или ужин);

- через 5–7 дней при отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ дозу увеличивают до 850–1000 мг и принимают перед завтраком и ужином;

- если развиваются неблагоприятные эффекты со стороны ЖКТ, дозу необходимо уменьшить до 500 мг и через некоторое время попробовать вновь увеличить;

- максимальная эффективная доза обычно — 850 мг 2 раза в сутки; при ее увеличении до 3 г в сутки эффективность препарата несколько возрастает, побочные эффекты со стороны ЖКТ могут ограничивать дозу;

- если учитывать стоимость лечения, препаратами первого выбора должны быть метформины-дженерики.

При сохранении упорной гипергликемии следует решать вопрос о быстром добавлении других сахарпонижающих препаратов.

2-й этап. Дополнительная терапия

Если не удастся достичь компенсации углеводного обмена при помощи изменения образа жизни и максимальных доз метформина через 2–3 мес после начала терапии или в любой момент, если не достигается оптимальное содержание HbA_{1c}, следует назначить дополнительный препарат: инсулин, препарат сульфонилмочевины или ТЗД (см. рисунок). Как обсуждалось выше, выбор препарата будет определяться концентрацией HbA_{1c}. Для пациентов с уровнем HbA_{1c} > 8,5% или симптомами, обусловленными гипергликемией, следует предпочесть агент с наибольшей сахарпонижающей способностью. Относительно высокая стоимость новых лекарств, доступных только в виде оригинальных брендов, должна быть уравновешена их более высокой эффективностью.

3-й этап. Дальнейшие изменения терапии

Если модификация образа жизни, метформин и второй препарат не помогли достичь целевых параметров контроля углеводного обмена, на следующем этапе начинают или интенсифицируют инсулинотерапию (см. рисунок). Если уровень HbA_{1c} близок к целевому (< 8,0%), можно добавить третье пероральное сахарпонижающее средство. Тем не менее, такой подход более дорогостоящий и не всегда эффективен по сравнению с началом или интенсифицированием инсулинотерапии [44]. При переходе на интенсивную терапию с инъекциями инсулина короткого или быстрого действия следует отменить секретогены инсулина (препараты сульфонилмочевины или глиниды), поскольку они не обладают синергичным действием с вводимым инсулином.

Рациональный выбор специфических комбинаций

Для большинства пациентов со временем становится необходимым назначение более одного лекарственного препарата. Выбор препаратов должен основываться на их сахарпонижающей эффективности и других характеристиках, перечисленных в таблице. Тем не менее при назначении второго и, возможно, третьего средства следует учитывать синергизм их действия и другие формы взаимодействий. В целом сахарпонижающие препараты с различным механизмом действия будут оказывать максимальный синергический эффект. Наиболее эффективными считаются комбинации инсулина с метформином [45] или с ТЗД [46]. Следует учитывать риск задержки жидкости в организме при назначении последней комбинации, которая в настоящее время не разрешена к применению в странах Европейского Союза. Метформин, как и ТЗД, эффективно повышает чувствительность к инсулину, но у них разные органы-мишени, в связи с чем в ряде исследований наблюдался аддитивный эффект при совместном применении этих препаратов, который выразался в снижении уровня HbA_{1c} на 0,3–0,8% [47, 48].

Особые условия и особые группы пациентов

При тяжелом некомпенсированном СД, с каталогическими явлениями, который диагностируется при повышении уровня глюкозы в плазме > 250 мг% (13,9 ммоль/л) или > 300 мг% (HbA_{1c} 16,7%) при случайном измерении гликемии, при уровне HbA_{1c} > 10%, при наличии кетонурии или полиурии, полидипсии и снижении массы тела терапией выбора является инсулин в сочетании с изменением образа жизни. У некоторых пациентов с такими признаками и симптомами может оказаться нераспознанный СД 1-го типа, у других СД 2-го типа сопровождается выраженным дефицитом инсулина. Доза инсулина подбирается быстро, и часто уровень гликемии быстро возвращается к целевым показателям. После стабилизации состояния пациента возможны назначение перорального сахарпонижающего препарата и отмена инсулина.

Заключение

СД 2-го типа приобрел характер эпидемии. Его отдаленные последствия проявляются чрезмерными страданиями людей и огромными экономическими затратами. В то же время высокую заболеваемость и отдаленные осложнения можно значительно снизить мерами, направленными на достижение уровней гликемии, близких к значениям гликемии у здоровых людей. Хотя многие новые препараты и разнообразие комбинации лекарств способны понижать содержание глюкозы в крови, имеющиеся на сегодняшний день варианты терапии не в состоянии достигать и поддерживать адекватный уровень контроля углеводного обмена.

Представленные рекомендации и алгоритм по лечению СД подчеркивают важность достижения и поддержания нормальных значений гликемии; начала лечения с изменения образа жизни и приема метформина; быстрого добавления лекарственной терапии и перехода на другой этап лечения при невозможности добиться или поддерживать целевые уровни гликемии и раннего начала инсулинотерапии у пациентов с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

- American Diabetes Association. Standards of medical care of diabetes. *Diabetes Care* 28 (Suppl. 1): S15—S35, 2005.
- European Diabetes Policy Group: A desk-top guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 16: 716—730, 1999.
- The Royal College of General Practitioners Effective Clinical Practice Unit: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus: management of blood glucose, 2002. Available from http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_full_blood_glucose.pdf
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N. Engl. J. Med.* 329: 978—986, 1993.
- Reichard P., Nilsson B.-Y., Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329: 304—309, 1993.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837—853, 1998.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854—865, 1998.
- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 28: 103—117, 1995.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 348: 2294—2303, 2003.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 353: 2643—2653, 2005.
- Advance Collaborative Group: ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet. Med.* 22: 882—888, 2005.
- American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S4—S42, 2006.
- National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, National Institutes of Health, 1999.
- Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 737—747, 1992.
- Bailey C. J., Turner R. C. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 334: 574—583, 1996.
- Malaisse W. J. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat. Endocrinol.* 2: 401—414, 2003.
- Van de Laar F. A., Lucassen P. L., Akkermans R. P. et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003639, 2005.
- Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 13: 1240—1264, 1990.
- Yki-Jarvinen H. Drug therapy: thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 351: 1106, 2004.
- Drucker D. J. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nature Endocrinol. Metab.* 1: 22—31, 2005.
- Schmitz O., Brock B., Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes* 53 (Suppl. 3): S233—S238, 2004.
- Colagiuri S., Cull C. A., Holman R. R., UKPDS Group. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? *Diabetes Care* 25: 1410—1417, 2002.
- Harris M. I. Epidemiologic correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the U. S. population. *Diabetes Care* 14 (Suppl. 3): 639—648, 1991.
- Rewers M., Hamman F. R. Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: *Diabetes in America*, 2-nd ed. Harris M., Ed. Bethesda, National Institutes of Health, 1995, P. 179—220.
- Pories W. J., Swanson M. S., MacDonald K. G. et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 222: 339—350, 1995.
- Sjostrom L., Lindroos A. K., Peltonen M. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 351: 2683—2693, 2004.
- Pontiroli A. E., Folli F., Paganelli M. et al. Laparoscopic gastric banding prevents type 2 diabetes and arterial hypertension and induces their remission in morbid obesity. *Diabetes Care* 28: 2703—2709, 2005.
- Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 28: 888—894, 2005.
- DeFronzo R., Goodman A. Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 333: 541, 1995.
- Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002967, 2006.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 346: 393—403, 2002.
- Rosenstock J., Hassman D. R., Madder R. D. et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 27: 1265—1270, 2004.
- Gerich J., Raskin P., Jean-Louis L. et al. PRESERVE- β : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 28: 2093—2100, 2005.
- Chiasson J. L., Josse R. G., Gomis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *J. A. M. A.* 290: 486—494, 2003.
- Nathan D. M., Roussel A., Godine J. E. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized double-blind study. *Ann. Intern. Med.* 108: 334—340, 1988.
- Abaira C., Johnson N., Colwell J., VA CSDM Group. VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 18: 1113—1123, 1995.
- Zammit N. N., Frier B. M. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 2948—2961, 2005.

38. Miller C. D., Phillips L. S., Ziemer D. C. et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch. Intern. Med. 161: 1653—659, 2005.
39. Kendall D. M., Riddle M. C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care 28: 1083—1091, 2005.
40. DeFronzo R., Ratner R. E., Han J. et al. Effects of exenatide on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 1092—1100, 2005.
41. Buse J. B., Henry R. R., Han J. et al. Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 2628—2635, 2004.
42. Heine R. J., Van Gaal L. F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann. Intern. Med. 143: 559—569, 2005.
43. Hollander P. A., Levy P., Fineman M. S. et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 784—790, 2003.
44. Schwartz S., Sievers R., Strange P. et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs. Diabetes Care 26: 2238—2243, 2003.
45. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K. et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 130: 389—396, 1999.
46. Strowig S., Aviles-Santa M. L., Raskin P. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 1577—1583, 2004.
47. Fonseca V., Rosenstock J., Patwardhan R., Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. J. A. M. A. 283: 1695—1702, 2000.
48. Bailey C. J., Bagdonas A., Rubes J. et al. Rosiglitazone/metformin fixed dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24 week, multicenter, randomized, double blind, parallel group study. Clin. Ther. 27: 1548—1561, 2005.

Поступила 19.03.07

◆ ОБЗОРЫ

© И. Р. ФЕДАК, Е. А. ТРОШИНА, 2007

УДК 616-008.921.5-008.64-084(470+571)

И. Р. Федак, Е. А. Трошина

ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ЙОДА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ В РЯДЕ СТРАН МИРА

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии, Москва

Состояние проблемы йодного дефицита в мире

В 1990 г. на Всемирной встрече руководителей государств и правительств более 90 стран приняли Конвенцию о правах ребенка, план реализации которой предусматривал устранение йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) к 2000 г. Эта цель была подтверждена в 2002 г. в принятой Генеральной Ассамблеей ООН декларации "Цели тысячелетия". Международная практика последних двух десятилетий продемонстрировала, что всеобщее йодирование соли является наиболее эффективным, надежным и экономически выгодным методом профилактики дефицита йода в питании.

На 6-м Тиреоидологическом конгрессе в Вене в 1970 г. были представлены результаты 5-летней работы группы ученых из разных стран, проведенной в йоддефицитной зоне — Папуа Новой Гвинеи. Полученные уникальные данные свидетельствовали о том, что у матерей, получавших препараты йода во время беременности, рождались здоровые дети, малыши мам, не принимавших дополнительно йод, имели симптомы умственной отсталости, что окончательно доказывало снижение интеллектуальных возможностей человека при недостаточном потреблении йода [39].

Поскольку проблема йодного дефицита впервые стала обсуждаться в Европе, именно там и стали предприниматься первые попытки по ее изучению и решению. В Европе только 4 страны (Норвегия,

Исландия, Финляндия и Швеция) никогда не испытывали на себе социально-экономических последствий недостаточности йода. В то же время в горных районах Швейцарии, Австрии, Италии, Болгарии и Хорватии встречалось наиболее тяжелое последствие йодного дефицита — эндемический кретинизм [36].

Первой европейской страной, решившей проблему ЙДЗ, стала Швейцария, где с 1922 г. начала внедряться программа всеобщего йодирования соли [12]. Эта программа оказалась настолько эффективной, что многие страны Европы стали законодательно вводить всеобщее йодирование соли.

Первый доклад о распространенности ЙДЗ в мире — Эндемический зоб — был опубликован ВОЗ в 1960 г. [23]. Этот документ содержал в себе предварительные данные из многих развитых стран и довольно скудную информацию из стран Азии и республик бывшего СССР.

Первые современные популяционные исследования были проведены Европейской тиреоидологической ассоциацией (ЕТА) в конце 1980-х годов. Они показали, что на большей части европейского континента имеет место йодный дефицит различной степени, особенно в южный районах [28].

В то же время информации из Восточной Европы оказалось недостаточно для того, чтобы сделать какие-то выводы.

В 1985 г. при участии ВОЗ и ЮНИСЕФ был сформирован Международный совет по контролю

за ЙДЗ (ICCIDD) [29]. При поддержке ICCIDD состоялся ряд важных совещаний по проблеме ЙДЗ, а в 1994 г. ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD совместно выпустили документ "Оценка тяжести йоддефицитных заболеваний и контроль за ними путем всеобщего йодирования соли", который приобрел статус основного руководства для организаций, занимающихся проблемой ликвидации ЙДЗ [44].

Наиболее активно исследования проблемы йодного дефицита проводились в Европе, где несколько раз оценивалось состояние проблемы ЙДЗ. В 1997 г. на конференции "Ликвидация ЙДЗ в Центральной, Восточной Европе, странах СНГ и Балтии" были представлены данные о распространенности йодного дефицита и состоянии йодной профилактики в 28 странах. Оказалось, что йодный дефицит представляет собой очень серьезную проблему во многих странах этой части Европы, в том числе и в России. Данная конференция послужила отправной точкой в разработке программ по профилактике ЙДЗ (в большинстве случаев — путем всеобщего йодирования соли) при поддержке ЮНИСЕФ.

В 1999 г. согласно данным ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD йодный дефицит сохранялся в 21 стране Западной и в 17 странах Восточной Европы. Но уже к 2002 г., когда последний раз проводился мониторинг проблемы ЙДЗ, состояние дел в этих 35 странах значительно улучшилось. В частности, в большинстве государств произошло явное или некоторое улучшение потребления йода: в 14 из 31 страны достигнут нормальный уровень потребления йода (в Австрии, Болгарии, Хорватии, Чехии, Финляндии, Германии, Исландии, Македонии, Нидерландах, Норвегии, Словакии, Швеции, Швейцарии, Великобритании). Еще в 3 странах (в Греции, Польше и Сербии) проблема йодного дефицита была близка к решению. Йодный дефицит сохранялся в 13 странах, примечательно, что в их число входят так называемые средиземноморские страны (Италия, Испания, Португалия, Турция) [22]. Наиболее трудно проблема решалась в государствах Азии и Африки. Первой страной Средней Азии, объявленной ВОЗ свободной от ЙДЗ, стал Иран [8]. Затем активные эпидемиологические исследования и мероприятия, направленные на изучение и ликвидацию последствий йодного дефицита, стали проводить в Индии, Китае, ряде государств Африки и др. [14, 46].

За последние 10 лет количество стран с йодным дефицитом сократилось примерно наполовину (с 110 в 1993 г. до 54 в 2003 г.), в основном на счет всеобщего йодирования соли — как самого простого и надежного метода профилактики и ликвидации ЙДЗ. В 43 из 126 государств, по которым имеется соответствующая информация, было достигнуто оптимальное потребление йода.

Залогом успеха программ по ликвидации йодного дефицита во многих странах стало создание правительственных программ и принятие соответствующих законов, вводивших обязательное всеобщее йодирование соли. В частности, по состоянию на 2002 г. такие законы были приняты в 95 из 130 стран мира, в которых существовал йодный дефицит [3]. Особенно показателен в этом отношении

опыт Болгарии, Хорватии, Чехии, Македонии и Польши, где соответствующая законодательная база, обеспечивающая создание системы мер по борьбе с ЙДЗ, включая введение обязательного всеобщего йодирования соли, позволила в течение очень короткого времени (1—2 года) повысить долю йодированной соли на рынках до 90—100%. Это способствовало снижению распространенности зоба среди детей и подростков. Например, в Хорватии, которая в 50-х годах относилась к территориям с тяжелым йодным дефицитом, в 1996 г. специально организованный Национальный комитет предложил новые законодательные меры по ликвидации ЙДЗ, в частности увеличение необходимого уровня йода в йодированной соли. В результате принятия новых, более действенных законов к 2002 г. там удалось добиться нормального потребления йода населением, а ICCIDD признала Хорватию страной, свободной от ЙДЗ [34].

Данные мониторинга, проводимого ВОЗ, показали, что на конец 2004 г. около 70% домашних хозяйств во всем мире использовали в питании только йодированную соль, хотя в 2000 г. этот показатель был только 10%. Наиболее высокий показатель был в странах Латинской Америки — 86% в 2004 г. [47].

Несмотря на очевидные успехи в ликвидации ЙДЗ, эксперты ВОЗ подчеркивают, что эта проблема все еще далека от решения. По данным ВОЗ, более 1/3 населения Земли живет в условиях высокого риска развития ЙДЗ, тогда как проявления ЙДЗ, например зоб, существуют у 740 млн человек, а у 50 млн имеется выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности. В 40 странах мира имеет место легкий дефицит йода, а в 14 — умеренный или даже тяжелый [<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr93/en/>]. В число последних входят преимущественно государства с низким социально-экономическим развитием, такие как Конго, Бангладеш, Боливия, Афганистан, Таджикистан.

Состояние проблемы дефицита йода в России

Ранние исследования, проведенные в конце XIX и начале XX века, выявили высокую распространенность эндемического зоба в России. Наиболее интенсивное изучение степени выраженности йодного дефицита как причины зоба в различных регионах нашей страны началось в 20—30-е годы XX века когортой крупных эндокринологов СССР, включая В. Д. Шервинского и О. В. Николаева. Сопоставляя содержание йода в воде, почве, продуктах питания с пальпаторно определяемой степенью увеличения щитовидной железы, они доказали, что большая часть территории СССР являлась очагами йодного дефицита. О. В. Николаев по сути впервые в нашей стране разработал принципы ликвидации и профилактики ЙДЗ, которые включали в себя йодирование пищевой поваренной соли для розничной торговли и использование ее в хлебопечении, обеспечение таблетированными препаратами йода детей и подростков, массовое обследование и лечение населения в "эндемичных по зобу" регионах. Еще одной заслугой О. В. Николаева стало создание классификации пальпаторно опреде-

ляемых размеров зоба, который в России пользовались вплоть до 1991 г. В результате, в 1956 г. на основании приказа Минздрава СССР по всей стране была создана система "противозобных диспансеров" и введено обязательное промышленное йодирование соли, что на протяжении 40 лет определяло стратегию профилактики эндемического зоба в СССР. В результате этих мероприятий за довольно короткий срок (уже через 10 лет) удалось добиться значительного уменьшения распространенности диффузного увеличения щитовидной железы среди школьников.

В период с 1965 по 1969 г. в СССР было проведено 2 всесоюзных обследования распространенности эндемического зоба при участии сотрудников созданных противозобных диспансеров. По доступным сегодня данным известно, что в течение 1969 г. специалисты противозобных диспансеров обследовали 20% населения "эндемичных по зобу регионов". В результате этих исследований было установлено, что, несмотря на низкую распространенность зоба, уже в 1965 г. (в 1-й фазе исследования) и в течение последующих 4 лет она еще более уменьшилась: зоба I—II степени на 27%, зоба III—V степени на 47% и узлового зоба на 53%. Эти положительные изменения объяснялись в первую очередь увеличением производства и поставок йодированной соли [4].

Вплоть до 80-х годов прошлого столетия в нашей стране продолжалась работа по профилактике йодного дефицита. К началу 70-х годов распространенность зоба небольших размеров (I—II степень) снизилась практически до спорадического уровня (менее 5%), а случаи зоба больших размеров (III—V степень) или узлового зоба были единичными. В связи с этим противозобные диспансеры упразднили в 70-х годах в связи с "ликвидацией зоба". Это отчасти привело к тому, что проблеме дефицита йода стали уделять все меньше внимания, а в 90-е годы после распада СССР исчезла из продажи йодированная соль и вместе с тем не осталось нормативно-законодательной базы для проведения программы йодной профилактики в условиях рыночной экономики.

К началу 90-х годов в нашей стране были практически полностью утрачены достижения советских эндокринологов в борьбе с йодным дефицитом. Однако после аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., приведшей к огромному выбросу в атмосферу радиоактивного йода и радиоактивному загрязнению территорий России, Украины и Белоруссии интерес к проблеме йодного дефицита в России стал постепенно возобновляться. Возникла необходимость новых эпидемиологических исследований с использованием современных критериев оценки напряженности йодного дефицита.

В 1990 г. Всесоюзный эндокринологический научный центр совместно с Минздравом СССР и Госкомитетом по статистике СССР организовали обследование по выявлению заболеваемости эндемическим зобом в 11 из 15 союзных республик. К сожалению, отчет о результатах этого исследования так и не был опубликован, вероятно, в связи с распадом министерств и ведомств СССР в 1991—1992 гг. [3].

В то же время, в 1990 г. на Всемирной встрече на высшем уровне в Нью-Йорке Россия подписала Конвенцию о правах ребенка и взяла на себя обязательство улучшить питание и здоровье детей и устранить заболевания, связанные с дефицитом йода. Для изменения отношения к проблеме йодного дефицита требовались новые, убедительные данные, полученные в ходе исследований с применением современных методов. В 1995—1999 гг. Эндокринологический научный центр организовал целую серию экспедиций для проведения таких исследований. К 1999 г. эпидемиологическими исследованиями были охвачены не менее 28 из 89 административных территорий России, в которых проживало более половины всего населения страны.

По современным представлениям, район считается свободным от йодного дефицита, если средняя величина концентрации йода в моче (медиана йодурии) у населения превышает 100 мкг/л [44]. В результате проведенных исследований оказалось, что, к сожалению, в России таких областей практически не оказалось. Медиана йодурии варьировала от 29 до 113 мкг/л [4]. Распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составила 15—25%, а в отдельных районах — до 40% (Северный Кавказ, Урал, Алтай, Сибирское плато, Дальний Восток). Более того, в некоторых удаленных регионах страны обнаружены тяжелые проявления йодного дефицита, вплоть до случаев кретинизма.

Потребление йода населением страны также не достигает нормального уровня. По состоянию на 1999 г. фактическое среднее потребление йода россиянином составляло 40—80 мкг/сут, что в 2—3 раза меньше рекомендуемой нормы. Обнаружено, что йодный дефицит наиболее выражен у сельских жителей и малообеспеченных групп населения. Тем не менее проблема дефицита йода также характерна и для крупных городов (Москва, Санкт-Петербург и др.), и для людей со всеми уровнями достатка [4]. Таким образом, в ходе эпидемиологических исследований было доказано, что в России, действительно, существует проблема дефицита йода, а население страны подвергается риску развития ЙДЗ.

Учитывая всю важность проблемы йодного дефицита и необходимость принятия срочных мер по его ликвидации, Правительство Российской Федерации в 1999 г. приняло постановление № 119 "О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода", которое отнесло проблему йодного дефицита к разряду государственных приоритетов. Это постановление способствовало резкому увеличению объемов производства йодированной соли и разработке региональных программ профилактики ЙДЗ.

Тем не менее на настоящий момент в России не существует официальной правительственной программы для установления йодного дефицита. В ряде субъектов Российской Федерации период с 1997 по 2003 г. приняты следующие нормативные документы по проблеме ЙДЗ:

— постановлением Правительства Российской Федерации № 917 от 10 августа 1998 г. одобрена

Концепция государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации на период до 2005 г.;

— распоряжением Правительства Российской Федерации № 1891-р от 23 декабря 2003 г. утвержден план мероприятий по реализации Концепции на 2004—2005 гг.;

— постановление Правительства Российской Федерации № 1119 от 5 октября 1999 г. "О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода";

— постановление № 11 главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 3 апреля 1998 г. "О дополнительных мерах по профилактике йоддефицитных состояний";

— постановление № 14 главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23 ноября 1999 г. "О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода и других микронутриентов";

— постановление № 17 главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 декабря 1999 г. "О преодолении дефицита микронутриентов";

— приказ Минздрава РФ и РАМН от 30 мая 2000 г. "О создании Центра по йоддефицитным состояниям Минздрава РФ";

— в 29 субъектах Российской Федерации приняты региональные целевые программы профилактики ЙДЗ.

К сожалению, постановление правительства не устанавливает обязательного обогащения йодом пищевой и кормовой соли. Мероприятия, предусмотренные региональными программами, часто остаются лишь на бумаге, они не являются постоянными и систематическими и не охватывают все население. Кроме того, методы профилактики в большинстве случаев не соответствуют международным рекомендациям, но на них выделяются большие бюджетные средства. В частности, за период с 2000 по 2005 г. из бюджетов 24 регионов было израсходовано 143,517 млн руб., в том числе на приобретение биологических и пищевых добавок с йодом, с помощью которых проводилось обогащение хлеба, молочных продуктов, дрожжей, воды и макаронных изделий. В результате за последние 10 лет ситуация принципиально не изменилась. Усредненные показатели эффективности профилактики ЙДЗ в этих субъектах Российской Федерации оказались следующими:

— фактическое среднее потребление йода с питанием одним россиянином по-прежнему составляет всего 40—80 мкг в день, что в 3 раза меньше рекомендуемой нормы (150—200 мкг);

— доля семей, использующих в питании йодированную соль, составляет от 0 до 85% (в среднем 30%), при норме в соответствии с критериями ВОЗ не менее 90%. Это свидетельствует о добровольном, а не всеобщем характере потребления йодированной соли;

— распространенность эндемического зоба у школьников от 5,2 до 70% (в среднем 41%) при норме менее 5%. Кроме того, частота эндемического зоба в отдельных регионах страны достигает 98%. При этом необходимо учитывать, что при вос-

становлении нормального обеспечения йодом обратное развитие зоба у детей происходит достаточно медленно. И может потребоваться от 10 лет и более для того, чтобы уменьшить распространенность зоба до 5% и ниже [47]. В медицинские учреждения ежегодно обращаются более 1,5 млн взрослых и около 650 тыс. детей с различными заболеваниями щитовидной железы; 65% этих заболеваний у взрослых и 95% у детей обусловлены недостаточным поступлением йода с пищей [1, 5].

Причина данных проблем заключается в том, что вплоть до настоящего момента в России по-прежнему нет закона о всеобщем йодировании соли как самого действенного и надежного способа ликвидации и профилактики ЙДЗ. Йодная профилактика и потребление йодированной соли в нашей стране носят добровольный характер, и, более того, они зачастую недоступны большинству жителей (особенно проживающих в отдаленных сельских районах).

В 2000 г. на базе ЭНЦ РАМН был создан Центр по йоддефицитным состояниям Минздравсоцразвития РФ. Работа центра включает в себя организацию и проведение эпидемиологических исследований по оценке выраженности йодного дефицита и мониторингу проведения программ по его ликвидации. Во многих регионах России центр инициировал принятие региональных программ профилактики ЙДЗ. По инициативе центра в 2002 г. организован Координационный совет по профилактике ЙДЗ в Российской Федерации, в который вошли представители различных министерств, ведомств и общественных организаций. Усилиями центра и депутатов Государственной Думы в 2003 г. на рассмотрение Правительства Российской Федерации внесен законопроект "О профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода", который в представленной редакции не был поддержан.

В 2005 г. доработанный законопроект был вновь представлен. 48 субъектов Российской Федерации полностью его поддержали, 5 поддержали с замечаниями и 4 не поддержали. Несмотря на это и на продолжающийся рост заболеваемости населения, связанной с дефицитом йода, Правительство Российской Федерации в очередной раз не поддержало законопроект (официальный отзыв от 28 апреля 2005 г.).

В 2006 г. Комитетом по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации принято решение о доработке законопроекта. Новая редакция учитывала все замечания правительства. Его концепция предусматривала возможность доработки и совершенствования при подготовке ко 2-му чтению. Тем не менее вопреки всем принятым мерам и этот законопроект в декабре 2006 г. вновь не был одобрен.

К сожалению, избавиться от ЙДЗ раз и навсегда, как от оспы и полиомиелита, невозможно. Для надежного контроля ситуации нужны безостановочная система профилактики и законодательное закрепление использования в пищевой промышленности и населением йодированной соли. Отсутствие обязательной законодательной базы — одно из главных препятствий на пути реализации в Российской Федерации программ по борьбе с ЙДЗ.

Йоддефицитные заболевания. Влияние дефицита йода на состояние здоровья людей в группах повышенного риска

Термин йоддефицитные заболевания был предложен ВОЗ в 2001 г. для обозначения всех патологических состояний, развивающихся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода [7].

ЙДЗ развиваются при недостаточном потреблении населением йода и являются естественным экологическим феноменом. Недостаточное поступление йода в организм человека сопровождается каскадом последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции щитовидной железы.

Риску развития ЙДЗ подвержены не менее 1 млрд людей в мире. Наиболее чувствительны к пагубному воздействию дефицита йода беременные, плод, новорожденные и маленькие дети, поскольку основные осложнения ЙДЗ, в частности поражение мозга с необратимой задержкой умственного развития, являются следствием недостаточной функции щитовидной железы во время беременности и в раннем постнатальном периоде. Эти категории населения составляют так называемые группы повышенного риска по развитию ЙДЗ.

D. Glinoeg и его научная группа убедительно продемонстрировали, что даже в условиях легкого дефицита йода во время гестации в крови матери постепенно и значимо снижается концентрация свободного тироксина [27]. Несмотря на то что медиана тироксинемии остается в пределах нормальных значений, примерно у одной трети беременных содержание свободного тироксина в крови оказывается меньше нижней границы нормы. В то время как в условиях нормальной беременности и нормального потребления йода к концу гестации наблюдается лишь незначительное снижение (примерно на 15%) уровня свободного тироксина.

Относительная гипотироксинемия сопровождается избыточной стимуляцией щитовидной железы тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ), которое наблюдается примерно у 80% женщин и как следствие этого повышением содержания в сыворотке тироглобулина. Такая гиперстимуляция щитовидной железы в условиях йодного дефицита способствует увеличению объема щитовидной железы на 20—30%. Роль дефицита йода в формировании этих патологических изменений в организме беременной на сегодняшний день четко доказана [17]. В частности, прием физиологических доз йода (150 мкг/сут) в течение всего периода гестации препятствует их развитию [26].

Начиная с 12-й недели неонатального развития щитовидная железа плода способна синтезировать собственный тироксин с использованием йода, поступающего из организма матери [25]. В условиях даже легкого и умеренного дефицита йода сывороточные концентрации ТТГ и тироглобулина у новорожденных оказываются еще выше, чем у матерей [27]. Это свидетельствует о том, что новорожденные даже более чувствительны к йодной недостаточности, чем взрослые.

Еще одним подтверждением хронической гиперстимуляции щитовидной железы новорожденных в условиях йодного дефицита является тот факт, что при скрининге на врожденный гипотиреоз на 5-й день жизни уровень ТТГ > 5 мЕ/л выявляется более чем в 4,5% случаев [19]. Повышенная чувствительность новорожденных к недостатку йода может быть объяснена очень малыми запасами интратиреоидного йода, что сопровождается потребностью в повышенной стимуляции нормального уровня секреции гормонов щитовидной железы [16].

Умственная отсталость и кретинизм, как ее крайняя степень, являются самыми тяжелыми последствиями дефицита. Хорошо известно, что тиреоидные гормоны исключительно важны для развития центральной нервной системы и формирования интеллекта в период внутриутробного развития [13, 20]. Роль этих гормонов в развитии нервной системы может быть определена как координация во времени различных процессов посредством регуляции скорости экспрессии генов и дифференцировки клеток. Ранее считалось, что тиреоидные гормоны матери практически не проникают через плаценту [25]. Самые последние клинические и экспериментальные данные не только убедительно доказывают наличие трансплацентарного переноса тиреоидных гормонов от матери плоду, но и демонстрируют большую значимость этого процесса. Тироксин обнаруживается в целомической жидкости, начиная уже с 6-й недели гестации, т. е. задолго до начала функционирования щитовидной железы плода (примерно на 24-й неделе гестации). Кроме того, на сроках от 10 до 18 нед в ткани головного мозга плода почти в 10 раз возрастает количество рецепторов к трийодтиронину — биологически наиболее активному гормону щитовидной железы. К этому сроку от 20 до 50% всего тироксина в сыворотке пуповинной крови материнского происхождения [30]. Эти данные объясняют и подчеркивают важность нормального содержания тиреоидных гормонов в крови беременных, поскольку даже незначительная и (или) транзиторная гипотироксинемия на ранних сроках гестации и в течение всей беременности способна оказать неблагоприятное воздействие на развитие головного мозга плода. В связи с этим понятно, почему дефицит йода рассматривается как угроза здоровью нации. По сравнению со спорадическими случаями врожденного гипотиреоза, когда нормальное количество материнского тироксина защищает и поддерживает развитие головного мозга во внутриутробном периоде, а своевременная заместительная терапия левотироксином после рождения способна предотвратить тяжелые психомоторные нарушения [32], в условиях йодного дефицита практически все дети уже во внутриутробном периоде страдают от гипотироксинемии, обуславливающей замедление развития ткани мозга, что неминуемо сопровождается снижением их интеллектуальных способностей. Таким образом, дефицит йода приводит к снижению интеллектуального потенциала всего населения, проживающего в зоне йодной недостаточности.

Исследования, выполненные в последние годы в разных странах мира, показали, что средние показатели умственного развития (IQ) в регионах с выраженным йодным дефицитом на 15–20% ниже, чем без такового. По результатам метаанализа, объединившего 18 исследований, средний уровень IQ в популяциях, проживающих в условиях йодного дефицита, на 13,5 балла ниже, чем в контрольных популяциях с нормальным йодным обеспечением [10]. В недавнем исследовании 1221 школьника Южной Европы с медианой йодурии 90 мкг/л (соответствует легкой степени тяжести йодного дефицита) показатель IQ в группе детей с медианой йодурии менее 100 мкг/л оказался значимо ниже, чем в группе с медианой йодурии более 100 мкг/л. Риск низкого IQ (менее 70 баллов), как и ожидалось, был выше у детей с медианой йодурии менее 100 мкг/л [40]. Таким образом, даже в развитых странах с легким дефицитом йода интеллектуальное развитие детей оказывается под влиянием этого фактора. На сегодняшний день доказано, что недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить рациональной профилактикой.

У взрослого населения, проживающего в условиях йодного дефицита, основными проблемами являются формирование диффузного или узлового зоба и йодиндуцированный тиреотоксикоз. Гипотиреоз, т. е. выраженное снижение содержания тиреоидных гормонов и повышение уровня ТТГ в крови, развивается крайне редко, только при длительном и очень тяжелом дефиците йода (при потреблении менее 20–25 мкг/сут). Для регионов с легким или умеренно выраженным недостатком потребления йода существенной проблемой в старших возрастных группах является тиреотоксикоз вследствие формирования функциональной автономии щитовидной железы. После внедрения программ по йодной профилактике может отмечаться тенденция к увеличению частоты тиреотоксикоза за счет декомпенсации функциональной автономии [35]. Причем существует отчетливая закономерность: чем более выражен йодный дефицит в регионе, тем "моложе" йодиндуцированный тиреотоксикоз [11].

Пожалуй, самым распространенным и известным проявлением ЙДЗ у взрослых является формирование диффузного нетоксического зоба. Более чем в 50% случаев диффузный зоб развивается до 20-летнего возраста, еще в 20% случаев — до 30 лет, причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. Дополнительными, стимулирующими образование зоба, факторами в регионе йодного дефицита являются беременность и курение [33].

В развитии диффузного зоба, по современным представлениям, основную роль играют факторы роста (например, инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, эпидермальный ростовой фактор, фактор роста фибробластов), синтез которых усилен в условиях йодного дефицита [38, 43]. При неодинаковой чувствительности тиреоцитов к действию этих факторов происходит неравнозначная стимуляция роста таких клеток. В условиях длительно сохраняющегося дефицита йода более чувствительные тиреоциты пролиферируют и растут быстрее,

чем остальные клетки, и, таким образом, вслед за диффузным увеличением щитовидной железы начинается формирование узлов (обычно коллоидных). В связи с тем что дефицит йода приводит к гиперстимуляции всей щитовидной железы, а не какой-то ее части, вслед за появлением одного узла рано или поздно образуются узлы в других отделах железы, и формируется многоузловой зоб. Именно этот факт объясняет высокую частоту рецидивов коллоидных узлов после оперативного лечения узлового коллоидного зоба [6].

Еще одной серьезной проблемой, связанной с йодным дефицитом, является повышенный захват йода щитовидной железой [15]. Повышенный захват йода увеличивает риск облучения щитовидной железы и развития рака при радиоактивных катастрофах. Трагический опыт аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. показал, что при отсутствии адекватной йодной профилактики как до, так и после аварии в регионах, подвергшихся радиационному заражению, в 100 раз возросла заболеваемость раком щитовидной железы среди детей [2]. Лучшей профилактикой радиационных поражений щитовидной железы при ядерных катастрофах является адекватное потребление йода населением.

Мониторинг состояния проблемы в группах риска. Основные тенденции

Контроль программ профилактики ЙДЗ должен осуществляться путем организации непрерывного мониторинга обеспеченности населения йодом. Мониторингом называется процесс сбора и анализа информации с целью определения возникающих проблем и принятия необходимых для выполнения поставленных целей решений.

Основными группами населения, в которых проводится мониторинг и эпидемиологические исследования, являются: дети школьного возраста (8–10 лет) — в первую очередь, беременные, женщины детородного возраста (от 15 до 44 лет), новорожденные (при условии уже проведенного первичного скринингового исследования йодной обеспеченности в регионе).

В настоящее время основным эпидемиологическим показателем, характеризующим йодную обеспеченность того или иного региона, остается экскреция йода с мочой. Этот показатель является высокочувствительным и быстро реагирует на изменения потребления йода, поэтому имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики ЙДЗ. В связи с высокой амплитудой колебаний индивидуальных концентраций йода в моче для оценки выраженности йодного дефицита используют медиану йодурии. Нормальному уровню потребления йода населением соответствует медиана концентрации йода в моче, равная 100–200 мкг/л; при этом не менее 50% образцов мочи должны иметь показатель выше 100 мкг/л и не более 20% — показатель ниже 50 мкг/л [44].

Другим эпидемиологическим показателем состояния йодного дефицита является распространенность зоба, определяемого при помощи ультра-

звукового исследования. Для развития зоба в условиях йодного дефицита требуется достаточно долгое время (2—3 года). После нормализации потребления йода потребуются несколько лет, прежде чем частота зоба у школьников станет ниже 50% (норма). В этой связи определение частоты зоба считается косвенным показателем уровня потребления йода и выраженности йодного дефицита.

Еще одним надежным критерием эффективности профилактических программ является доля населения, потребляющего йодированную соль. Профилактические мероприятия считаются эффективными, если этот показатель составляет более 90%. Если содержание йода в соли оптимально, то на фоне ее массового использования медиана концентрации йода в моче как раз находится в пределах от 100 до 300 мкг/л [45].

Международный проект "Тиромобиль". "Тиромобиль" в России

Международный проект "Тиромобиль" был разработан под руководством Международного совета по контролю за йодом (ICCIDD) при поддержке ВОЗ, ЮНИСЕФ и фармацевтической компании "Мерк КГаА" (Германия). Цель проекта — изучение проблемы йодного дефицита в различных странах и регионах мира, систематизация и модернизация полученной информации, профилактика и лечение йодом.

Начиная с 1994 г., проект "Тиромобиль" был реализован в Германии, Франции, Бельгии, Люксембурге, Австрии, Италии, Венгрии, Польше, Чехии, Словакии, Румынии, Индонезии, Мексике, Бразилии, Западной Африке, Австралии, Узбекистане и России. Он явился одним из основных компонентов решения проблемы профилактики и мониторинга йодом. Для участия в проекте были отобраны те страны, которые достоверно испытывали йодный дефицит в прошлом и в которых за время после публикации рекомендаций ВОЗ в 1994 г. ситуация с потреблением йода могла измениться.

Проект заключается в выезде специально оборудованного автомобиля ("Тиромобиль") с ультразвуковым аппаратом для обследования щитовидной железы и холодильником для хранения образцов мочи. Исследование проводил среди школьников соответствующих территорий, у которых измеряли объем щитовидной железы и определяли концентрацию йода в моче.

В 1-м проекте "Тиромобиль" (1994 г.) приняли участие 12 стран Европы (Нидерланды, Бельгия, Люксембург, Франция, Германия, Австрия, Италия, Польша, Чехия, Словакия, Венгрия, Румыния). За 12 мес автомобиль преодолел около 30 000 км, было обследовано 7599 школьников (3758 мальчиков и 3841 девочка) в 57 населенных пунктах вышеуказанных стран. Это была первая попытка провести переоценку состояния йодного дефицита в Европе с использованием стандартизированных методов оценки двух основных параметров, определяющих степень недостаточности йода, — измеренного при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) объема щитовидной железы и медианы йодурии у школьников. По результатам исследова-

ния оказалось, что, несмотря на выраженные успехи в нормализации потребления йода в Европе за последние годы, даже развитые страны с высоким уровнем жизни, такие как Бельгия, были далеки от успеха в устранении йодом. В Германии, например, распространенность зоба среди детей оказалась намного больше, чем предполагалось. На основании результатов этого исследования были предложены новые рекомендации по нормальному объему щитовидной железы у детей с учетом возраста, пола и площади поверхности тела [18].

В последующие годы кампания "Тиромобиль" была проведена в Индонезии (2001 г.) и Латинской Америке (1998—2000 гг.), где до этого отсутствовала достоверная информация о распространенности зоба и степени потребления йода населением [41, 42]. Результаты исследования в Западной Африке (2002 г.) показали, что во многих странах за очень короткий период времени после введения программ по обязательному йодированию соли был достигнут практически нормальный уровень потребления йода, с распространенностью зоба среди детей ниже 5% [21].

В России аналог "Тиромобиль" — "Программа профилактики заболеваний щитовидной железы" осуществляется с 2003 г. в рамках совместного проекта ЭНЦ РАМН, Центра по йоддефицитным заболеваниям Минздрава РФ, Института детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН и скандинавской фармацевтической компании "Никомед". Она позволила дополнить современную карту российских регионов с точки зрения обеспеченности населения йодом, а также распространенности заболеваний, обусловленных дефицитом йода, провести мониторинг ранее обследованных регионов и уникальные исследования распространенности тиреоидной патологии среди женщин в различные сроки беременности. Проект привлек огромное внимание региональных структур власти, администраций городов и областей к проблеме дефицита йода и его последствий.

Появление "Тиромобиль" помогло осуществить трудоемкое обследование населения на огромных по протяженности территориях России. Оборудование автомобиля позволяет обследовать до 100 человек в сутки. Официальное открытие проекта в России состоялось в ноябре 2002 г. на 2-м Всероссийском тиреоидологическом конгрессе. Экспедиции стартовали в феврале 2003 г. За последние 3 года работы была проведена 31 экспедиция в 40 городов России, обследовано более 7 тыс. человек. Регионы, в которых проведены исследования, и вовлеченные группы населения представлены в таблице.

В каждом из регионов проводили стандартизованные исследования, разработанные ЭНЦ РАМН на основании рекомендаций ICCIDD, ЮНИСЕФ и ВОЗ, включающие клинический осмотр, пальпацию щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы, определение концентрации йода в моче. С помощью тестов определяли интеллектуальное развитие детей. Особое внимание уделяли детям младшего школьного возраста и подросткам (оценка степени тяжести дефицита йода). Кроме того, про-

Экспедиции "Тиромобиль" в Российской Федерации в период с 2003 по 2006 г.

Год	Город/область	Группа обследованных
2003	Астрахань	Дети
	Волгоград	"
	Краснодар	"
	Мурманская область, Североморск	"
	Республика КОМИ	Беременные
	Нижний Новгород	Дети
	Оренбург	"
	Московская область	"
	Москва	"
	Казань	"
	Набережные Челны	"
	Ижевск	"
	Чебоксары	"
	Пенза	"
Екатеринбург	"	
2004	Самара	"
	Москва	"
	Белгород	"
	Сургут	"
	Пермская область	"
	Кировская область	Дети, беременные
2005	Смоленск	Беременные
	Иваново	Дети
	Нижнекамск, Альметьевск (Татарстан)	"
	Москва	Взрослые
	Ульяновск	Дети
	Астрахань	"
	Майкоп, Апшеронск	Беременные
	Сыктывкар	"
2006	Нижний Новгород	"?
	Калининград	Дети
	Нефтеюганск	"
	Воронеж	"
	Чебоксары	Беременные

грамма предусматривала обследование беременных (оценка обеспеченности йодом и распространенности патологии щитовидной железы, оценка ее функции), а также взрослого населения (оценка распространенности патологии щитовидной железы у проживающих в регионе с дефицитом йода). В рамках каждой программы проводили качественное определение адекватного содержания йода в поваренной соли и долю семей, использующих в питании йодированную соль. Результаты исследований вызывают тревогу: не выявлено ни одного региона, где бы отсутствовал дефицит потребления йода.

Особую озабоченность вызвали результаты обследований беременных. Диффузный эндемический зоб оказался самой распространенной патологией щитовидной железы среди женщин, проживающих на территориях с дефицитом йода в питании. Частота встречаемости диффузного зоба в этой группе населения на обследованных территориях варьировала от 8,9 до 35,9% при медиане йодурии от 72,5 до 95,5 мкг/л, т. е. практически повсеместно не превышающей критическое значение 100 мкг/л. В обследованных районах групповая профилактика не охватывала всех беременных. Индивидуальная профилактика носила добровольный характер, а в ряде регионов (Ростовская область,

Краснодарский край, Смоленск) более половины популяции беременных вовсе не получают профилактику йодом. Таким образом, большинство беременных на территории России подвергаются риску развития ЙДЗ, а их дети — угрозе снижения интеллектуального развития [3]. В настоящее время глобальное исследование йоддефицитных территорий с помощью "Тиромобиль" продолжается.

Фармакоэкономические и социальные аспекты проблемы дефицита йода

ЙДЗ являются серьезным бременем для бюджета и системы здравоохранения стран, сталкивающихся с этой проблемой. В Германии, например, расходы, связанные с диагностикой и лечением эндемического зоба, составляют около 1 млрд евро в год при его распространенности 30—40%. В то же время на лечение радиоактивным йодом токсического узлового/многоузлового зоба (с распространенностью 5—10%) для каждого пациента выделяется в среднем от 1500 до 1900 евро. Эксперты ожидают, что эффективная профилактика ЙДЗ позволит существенно сократить расходы на лечение этой патологии [31].

Стоимость программ по всеобщему йодированию соли незначительна по сравнению с расходами на лечение ЙДЗ. Например, экономия от предотвращения одного случая зоба в Таиланде после внедрения программ по ликвидации ЙДЗ составила 194,50 долл. США [37].

В 1999 г. экспертами ВОЗ был разработан программный пакет для расчета и графического представления последствий дефицита различных нутриентов. Программа также позволяет оценить экономические затраты, их эффективность и соотношение пользы к затратам по устранению различных состояний, в частности дефицита йода [9].

В 2004 г. при помощи этой программы специалисты фонда ЮНИСЕФ провели анализ затрат и выгоды от устранения йодного дефицита в Украине путем всеобщего йодирования соли. По результатам этого анализа, устранение йодного дефицита может принести реальную экономическую пользу стране. В частности, за последующие 5 лет ВВП может увеличиться на 169,8 млн гривен, может быть стимулирован экономический рост и снижены расходы на здравоохранение. В то же время если такие меры не будут приняты, потери ВВП могут составить 651,7 млн гривен. Стоимость йодированной соли за последующие 5 лет (11,9 млн гривен) значительно меньше ожидаемой выгоды. Соотношение затрата/выгода составляет 1:14,2, что является чрезвычайно сильным аргументом в пользу принятия нормативного акта по обязательному всеобщему йодированию соли в Украине в 2004 г. Стоимость альтернативных методов профилактики с помощью таблетированных препаратов йода за последующие 5 лет может достигнуть 2 млрд гривен.

К сожалению, в нашей стране подобные экономические расчеты не проводились. Более того, несмотря на активность специалистов сферы здравоохранения, проблема по-прежнему остается вне сферы интересов правительства и институтов зако-

нодательной и исполнительной власти. Тем не менее, исходя из опыта других стран, очевидно, что проведение мероприятий по устранению дефицита йода и профилактике эндемического зоба может без существенных материально-технических затрат за достаточно непродолжительный период времени оздоровить большую часть населения страны и повысить уровень социального и экономического развития России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. // Клини. и экспер. тиреоидол. — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 13.
2. Герасимов Г. А., Фигге Дж. Чернобыль: 20 лет спустя. Роль дефицита йода в развитии заболеваний щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. Г. А. Мельниченко. — М., 2006.
3. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы: Национальный доклад. — М., 2006.
4. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы / Герасимов Г. А., Фадеев В. В., Свириденко Н. Ю. — М., 2002. — С. 1—168.
5. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика. Союз педиатров России. Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. — М., 2005.
6. Фадеев В. В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (эпидемиология, диагностика, лечение). — М., 2005.
7. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination: A Guide for Programme Managers. — 2nd Ed. — Geneva, 2001.
8. Azizi F., Mehran L. // East Mediterr. Hlth J. — 2004. — Vol. 10. — P. 761—770.
9. Burkhalter B. R., Abel E., Aguayo V. et al. // Bull. Wld Hlth Org. — 1999. — Vol. 77, N 5.
10. Bleichrodt N., Born M. P. // The Damaged Brain of Iodine Deficiency / Ed. J. B. Stanbury. — New York, 1994. — P. 195—200.
11. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 3830—3834.
12. Burgi H., Supersaxo Z., Selz B. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 123. — P. 590.
13. Chan S., Kilby M. D. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165. — P. 1—8.
14. Chandra A. K., Tripathy S., Ghosh D. et al. // Indian J. Med. Res. — 2005. — Vol. 122. — P. 419—424.
15. Delange F. // Iodine Prophylaxis Following After Nuclear Accidents / Eds E. Rubery, E. Smales. — New York, 1990. — P. 45—53.
16. Delange F., Bourdoux P., Laurence M. et al. // Iodine Deficiency in Europe. A Continuing Concern / Eds F. Delange et al. — New York, 1993. — P. 199—210.
17. Delange F. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 1. — P. 107—128.
18. Delange F., Benker G., Caron P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180—187.
19. Delange F. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8. — P. 1185—1192.
20. Delange F. // Postgrad. Med. J. — 2001. — Vol. 77. — P. 217—220.
21. Delange F., Kibambe T. N., Ouedraogo A. et al. // Food Nutr. Bull. — 2002. — Vol. 23. — P. 395—401.
22. Delange F. // Thyroid Int. — 2002. — N 5. — P. 3—18.
23. Endemic Goiter. — Geneva: World Health Organisation, 1960. — P. 1—489.
24. Fadeev V., Lesnikova S., Melnichenko G. // Gynecol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17, N 5. — P. 413—418.
25. Fisher D. A., Klein A. H. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304. — P. 702—712.
26. Glinier D., De Nayer P., Delange F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 258—269.
27. Glinier D. // Clin. Obstetr. Gynecol. — 1997. — Vol. 40. — P. 102—116.
28. Gutekunst R., Scriba P. C. // J. Endocrinol. Invest. — 1989. — Vol. 12, N 3. — P. 209—220.
29. Hetzel B. S. // Bull. Wld Hlth Org. — 2002. — Vol. 80, N 5. — P. 410—412.
30. Israkos J., Pickard M., Evans I. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2620—2623.
31. Kahaly G. J., Dietlein M. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12, N 10. — P. 909—914.
32. Kempers M. J., van der Sluijs Veer L., Nijhuis-van der Sanden R. W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 3. — P. 919—924.
33. Knudsen N., Bulow Pedersen I., Laurberg P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 146. — P. 39—43.
34. Kusic Z., Jukic T. // Cell. Antropol. — 2005. — Vol. 29. — P. 9—16.
35. Laurberg P., Jorgensen T., Perrid H. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 155. — P. 219—228.
36. Merke F. History and Iconography of Endemic Goiter and Cretinism. — Bern, 1984. — P. 1—339.
37. Pandav C. S., Anand K., Sinawat S., Ahmed F. U. // Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. — 2000. — Vol. 31. — P. 762—768.
38. Pedrinola F., Rubio I., Santos C. L., Medeiros-Neto G. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 15—20.
39. Pharos P. O., Ellis S. M., Ekins R. P., Williams E. S. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1976. — Vol. 5. — P. 159—166.
40. Santiago-Fernandez P., Torres-Barahona R., Muela-Martinez J. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 3851—3857.
41. Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 365—372.
42. Thyroid. — 2001. — Vol. 14. — P. 590—599.
43. Torre G., Barreca A., Borgonovo G. et al. // Surgery. — 2000. — Vol. 127. — P. 99—103.
44. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. — Geneva, 2001. — P. 209—220.
45. WHO, 2001: 7. (WHO/NHD/01.1.) // IDD Newsletter. — 2001. — Vol. 17, N 1. — P. 15.
46. Zhao J., van der Haar F. // Food Nutr. Bull. — 2004. — Vol. 25. — P. 337—343.
47. Zimmerman M. // J. Nutr. — 2004. — Vol. 134. — P. 1673—1677.

Поступила 19.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007
УДК 615.272.3:03:616.71-007.234].036.8

Е. Г. Зоткин¹, И. Егер², С. Блюмхардт², Б. Юбельхарт³, Д. Юбельхарт²

РАНЕЛАТ СТРОНЦИЯ (БИВАЛОС®): МЕСТО ПРЕПАРАТА В ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

¹ГУЗ Санкт-Петербурга Городская больница № 25 — Городской ревматологический центр; Городской центр профилактики остеопороза; ²Клиника ревматологии и Институт физиотерапевтической медицины (Центр остеопороза с отделом клинических исследований), Цюрих; ³Отделение гериатрии, реабилитации и болезней костной системы университетской клиники, Женева

Постменопаузальный остеопороз — это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением архитектоники кости, сопровождающееся повышенной склонностью к переломам. Остеопороз является важной медицинской и социальной проблемой в связи с его высокой распространенностью и частыми осложнениями — переломами костей скелета, которые приводят к временной и стойкой утрате трудоспособности, ухудшают качество жизни, повышают смертность, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. По данным различных авторов, показатели смертности в течение 1-го года после перелома шейки бедра составляют от 12 до 40%. У половины больных, выживших после перелома, существенно ограничивается или утрачивается способность к самообслуживанию.

В связи с этим в последние 20 лет разрабатывается проблема оптимальной терапии остеопороза, направленная на создание условий для минимизации рисков переломов у пациентов с низкой костной массой и факторами риска заболевания. Кардинальные вопросы, стоящие перед врачом в отношении пациента с установленным остеопорозом, можно сформулировать следующим образом: кому следует инициировать лечение и какое лекарственное средство выбрать для индивидуального лечения. Было бы ошибочно считать, что лишь применение антиостеопоротических препаратов позволит решить поставленные задачи. Требуется комплексный подход, заключающийся в коррекции потенциально устранимых факторов риска остеопороза и переломов немедикаментозными способами, назначении профилактических лекарственных средств, содержащих достаточные дозы кальция и витамина D.

Основными показаниями для назначения антиостеопоротических препаратов являются низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) осевого скелета (в шейке бедра и/или в поясничном отделе позвоночника), особенно в сочетании с имеющимися факторами риска и/или наличием в анамнезе остеопоротических переломов, развившихся при незначительной травме.

В настоящее время сформировались высокие требования к современным лекарственным препаратам для лечения остеопороза. В первую очередь лекарственная терапия должна способствовать значимому снижению риска как вертебральных, так и внепозвоночных (включая переломы шейки бедра)

переломов, причем желательно, чтобы эффект рванувался уже через 1 год после лечения. Поскольку терапия планируется на длительный период времени (во всяком случае, не менее чем на 2 года), препараты должны обладать хорошей переносимостью и быть удобными в применении пациентами, что позволяет повысить приверженность терапии.

Выбирая препарат для лечения остеопороза, врач должен руководствоваться следующими данными: эффективность (доказанное снижение риска переломов), профиль переносимости (сравним с плацебо по безопасности), возможность достижения высокой комплаентности. Согласно современным представлениям, лекарственный препарат может назначаться пациентам с остеопорозом, если его эффективность была доказана в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ), в которых первичной конечной точкой было снижение числа переломов осевого скелета, а длительность исследования превышала 3 года.

Современный арсенал антиостеопоротических препаратов позволяет врачу осуществить выбор при соблюдении перечисленных требований. Это и бисфосфонаты, и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, действие которых основано на подавлении костной резорбции. Также в практике используются кальцитонины, эстрогены и активные метаболиты витамина D с некоторыми допущениями по уровню эффективности, показаниям и противопоказаниям. Все перечисленные группы препаратов обладают антирезорбтивным эффектом.

Однако механизм развития остеопороза связан не только с повышенной костной резорбцией. При некоторых типах и клинических вариантах остеопороза низкое костеобразование является ведущим звеном патогенеза, что требует применения другого подхода. В связи с этим стали активно разрабатываться препараты анаболического действия, например рекомбинантный 1-34 или 1-84 ПТГ человека, которые значительно повышают плотность костной ткани и снижают частоту обусловленных остеопорозом переломов.

Перспективным направлением в реализации подхода, направленного на восстановление баланса костного метаболизма в пользу образования кости, стало открытие действия на костную ткань различных солей природного минерала стронция, на основе которого создан препарат бивалос (ранелат стронция).

Действие стронция на костную ткань впервые установлены еще в 1910 г., однако синтез химического соединения (стронция ранелата), которое в дальнейшем могло бы быть использовано для лечения остеопороза, осуществлен только в 1988 г. С этого времени с целью изучения основных эффектов ранелата стронция проведено большое количество исследований на культурах клеток и лабораторных животных. Полученные обнадеживающие результаты позволили организовать и провести клинические исследования II и III фазы, которые продолжались в течение 2—5 лет. Синтезированный препарат (Protelos® в странах ЕС и Бивалос® в России) в сентябре 2004 г. был одобрен Европейской комиссией и разрешен для клинического применения в лечении постменопаузального остеопороза.

Доклинические исследования

На доклинической стадии изучения основных эффектов ранелата стронция на состояние костного метаболизма проведено большое количество исследований, как *in vitro*, так *in vivo*.

На моделях культивированных клеток костного мозга мышей было показано, что ранелат стронция снижал базальную и стимулированную кальцитриолом костную резорбцию на 29 и 36% соответственно [12]. Ранелат стронция также ингибировал на 66% резорбтивную активность костно-мозговых клеток новорожденных крыс, инкубированных на тонких срезах кортикальной кости быков и подавлял дифференцировку остеокластов [2], причем эти изменения носили дозозависимый характер.

Вместе с тем было установлено, что в культурах костных клеток под воздействием ранелата стронция в несколько раз повышался синтез ДНК в фибробластах и преостеобластах, а также на 34% увеличивался синтез коллагеновых и неколлагеновых белков. Одновременно отмечено, что усиливалась репликация преостеобластов [3].

В эксперименте на моделях остеопении (овариоэктомированные или иммобилизованные животные) установлено, что ранелат стронция способствует повышению прочности кости при проведении компрессионных тестов [2], увеличению МПК, а также стимулирует образование новой костной ткани, что подтверждено результатами гистоморфометрии и повышением уровня маркеров формирования кости и инсулиноподобного фактора роста-1 [7]. При этом S. Vain и соавт. [3] доказали улучшение микроархитектоники трабекулярной кости, взятой из проксимального эпифиза бедра овариоэктомированных крыс, обусловленное увеличением объема кости, числа трабекул и уменьшением трабекулярного пространства после применения ранелата стронция в различных дозировках. В опытах на 7-недельных крысах, которые в течение 104 нед получали ранелат стронция в различных дозировках, было показано увеличение МПК в шейке бедра на 13—48%, а в поясничных позвонках — на 16—57% [1]. Ни в одном исследовании не указывалось на нарушение минерализации костной ткани.

Такие же результаты были получены на приматах. Ранелат стронция, который применяли в различных дозировках у интактных самок обезьян, дозозависимо подавлял костную резорбцию. На основе гистоморфометрических исследований кости было выявлено снижение количества остеокластов на 53% и уменьшение поверхности, покрытой остеокластами, на 61%, причем в фазе минерализации ранелат стронция встраивался в структуру как компактной, так и губчатой кости. Больше количество ранелата стронция обнаруживалось в новых, только что сформировавшихся участках кости, тогда как в зрелой, ранее образованной костной ткани, препарат не выявлен. Важно отметить, что ранелат стронция быстро выводился из костной ткани после прекращения терапии, при этом гистологические признаки костеобразования не менялись [5].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования продемонстрировали двойной механизм действия ранелата стронция на костную ткань, заключающийся в подавлении костной резорбции и стимуляции костеобразования. Помимо этого, было доказано положительное влияние ранелата стронция на показатели МПК и архитектуру костной ткани, что послужило основанием для проведения клинических исследований II и III фазы.

Рандомизированные клинические исследования ранелата стронция при установленном постменопаузальном остеопорозе

PREVOS (Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate) — 2-летнее многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы, в которое были включены 160 женщин в раннем постменопаузальном периоде. Пациенток распределили по группам случайным образом в зависимости от дозировки ранелата стронция (125 мг/день, 500 мг/день и 1 г/день). Основной целью исследования явилось доказательство предотвращения костных потерь в поясничном отделе позвоночника.

В исследовании PREVOS было убедительно показано, что в группе пациенток, получавших ранелат стронция в дозе 1 г/день, отмечалось достоверное увеличение МПК на 5,53% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Также было продемонстрировано статистически значимое повышение щелочной фосфатазы (маркера костеобразования). На основании вышеизложенного сделан основной вывод о том, минимальной эффективной дозой ранелата стронция для предотвращения костных потерь в раннем постменопаузальном периоде у женщин, не имевших остеопороза, следует считать 1 г/день [10].

STRATOS (The strontium ranelate for treatment of osteoporosis) — 2-летнее, многоцентровое европейское исследование II фазы, в которое были включены 353 женщины белой расы (средний возраст 66 лет), получавшие ранелат стронция в различных дозах (500 мг/день, 1 или 2 г/день) или плацебо [8]. При включении в исследование женщины с установленным остеопорозом имели хотя бы 1 вертеб-

ральный перелом и МПК $\leq -2,4$ SD. Все пациентки получали 500 мг/день элементарного кальция и 800 МЕ витамина D₃. Основной целью исследования была оценка влияния терапии на показатели МПК поясничного отдела позвоночника. В группе женщин, получавших ранелат стронция в дозе 2 г/день, отмечено повышение МПК на 7,3% ежегодно. У этих пациенток также регистрировалось значительное повышение костной фракции щелочной фосфатазы ($p = 0,05$) и снижение N-телопептида (маркер костной резорбции) ($p < 0,004$) через 6 мес наблюдения. Вместе с тем на 44% уменьшилось количество пациенток с признаками деформации позвонков на 2-й год лечения по сравнению с группой плацебо, при этом снижение относительного риска (RR) переломов тел позвонков составило 0,77 [95% доверительный интервал (CI), 0,54—1,09].

Исследование FIRST. С целью получения доказательств по влиянию ранелата стронция на риск переломов у женщин с установленным остеопорозом было проведено 2 РКИ, названные SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis). Оба исследования начинались с так называемого вводного периода (Run-in-Period), который получил название FIRST. В исследование FIRST было включено 9196 пациенток с постменопаузальным остеопорозом в ограниченном временном периоде от 2 до 24 нед. В общей сложности в этих РКИ приняли участие 75 клинических центров из 12 стран. Исследование FIRST ставило перед собой задачу достижения стабилизации кальциевого обмена и нормализации содержания витамина D у пациенток путем назначения заместительной терапии препаратами кальция в дозировке 1000 мг/день в сочетании с витамином D в дозировке от 400 до 800 МЕ в день. По окончании этого подготовительного периода была проведена рандомизация пациенток с их последующим включением в исследование SOTI или TROPOS.

Первые результаты исследований SOTI и TROPOS были опубликованы через 3 года наблюдения.

SOTI — 5-летнее международное многоцентровое исследование III фазы, в которое было включено 1649 женщин в постменопаузе, из которых 1442 — отнесены в анализируемую группу (Intention-to-Treat-Population): 719 пациенток получали 2 г/день ранелата стронция (Protelos®), 723 получали плацебо. Всем пациенткам назначалась поддержка препаратами кальция и витамина D.

Главной первичной конечной точкой исследования SOTI было выяснение действия ранелата стронция на риск клинических позвоночных переломов. Клинический перелом определялся как перелом, сопровождавшийся болевым синдромом и/или снижением роста пациентки не менее чем на 1 см. Критериями включения в исследование были: возраст пациенток старше 50 лет, наличие как минимум одного обусловленного остеопорозом перелома позвонка, снижение МПК тел позвонков $\leq 0,840$ г/см².

В ходе исследования SOTI отмечено снижение на 41% количества пациенток, которые в течение

3 лет лечения ранелатом стронция перенесли новый перелом тел позвонка по сравнению с группой плацебо (RR = 0,59; 95% CI, 0,48—0,73; $p < 0,001$). Таким образом, для того чтобы предотвратить у одной пациентки вертебральный перелом, необходимо пролечить 9 пациенток в течение 3 лет (Number Needed to Treat — NNT). Также было показано, что RR новых переломов позвонков уменьшился на 49% в течение 1-го года лечения и на 41% на протяжении 3-летнего периода наблюдения по сравнению с группой плацебо. При этом схожие результаты наблюдались у пациенток с множественными переломами тел позвонков. Было отмечено снижение относительного риска клинически значимых переломов тел позвонков на 52% через 12 мес и на 38% — через 3 года непрерывной терапии ранелатом стронция [9].

Абсолютное снижение риска вертебральных переломов составило в 1-й год лечения 5,8%, а показатель NNT был равен 17. При анализе результатов 3-летнего наблюдения за пациентками, получавшими ранелат стронция, абсолютный риск переломов достиг 11,9%, а показатель NNT составил 8.

На протяжении всего исследования в группе, получавшей ранелат стронция, отмечалось постоянное увеличение МПК поясничных позвонков, достигавшее статистической достоверности уже через 6 мес. Через 3 года различия между группами составили 14,4% в поясничном отделе позвоночника и 8,3% в шейке бедра. Через 3 мес лечения было отмечено значимое повышение уровня костной фракции щелочной фосфатазы (показателя костеобразования), при этом уровень фермента в течение 3 лет не снижался. Вместе с тем наблюдалось достоверное снижение уровня С-телопептида коллагена I типа (маркера резорбции костной ткани) в сыворотке крови пациенток из группы, получавшей ранелат стронция, по сравнению с группой плацебо.

Сравниваемые группы больных не отличались по количеству зарегистрированных побочных эффектов, в том числе серьезных, и эффектов, которые повлекли отмену терапии. Диарея была самым частым побочным действием в исследуемой группе пациенток (6,1%) по сравнению с группой плацебо (3,6%; $p < 0,02$), но эти различия наблюдались лишь на протяжении первых трех месяцев терапии.

Биопсия гребня подвздошной кости была выполнена 20 пациенткам с проведением двойного тетрациклинового теста. Каких-либо признаков остеомалации или нарушений минерализации кости не выявлено.

TROPOS — 5-летнее международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое была включена 5091 пациентка в постменопаузе, из них 4932 женщины вошли в анализируемую группу: 2479 получали ранелат стронция в дозе 2 г/день, 2453 — плацебо. Пациентки, участвовавшие в исследовании, с одной стороны, должны были соответствовать критериям отбора исследования FIRST, а с другой стороны, быть старше 74 лет или как вариант в возрасте от 70 до 74 лет при наличии одного дополнительного фактора риска переломов. Кроме того, у больных должно было быть выявлено снижение

Сводные данные, отражающие эффективность ранелата стронция при лечении постменопаузального остеопороза

Группа больных	Показатель эффективности
Без перенесенных переломов тел позвонков	Снижение риска переломов позвонков на 48%
С наличием 1 перенесенного позвоночного перелома и более	Снижение риска позвоночных переломов на 41%. Снижение риска перелома шейки бедра на 36%
Лица пожилого и старческого возраста (80 лет и старше)	Снижение риска переломов позвонков на 32%. Снижение риска периферических переломов на 31%

МПК шейки бедра, соответствовавшее T -критерию $< 2,5$ SD. В итоге средний возраст участниц исследования составил 77 лет. Главной целью исследования TROPOS являлось определение риска развития внепозвоночных (периферических, включая перелом шейки бедра) переломов на фоне терапии ранелатом стронция.

При анализе пролеченного контингента пациенток в течение 3 лет относительный риск всех неverteбральных переломов достоверно снизился на 16% ($RR = 0,84$; 95% CI, 0,702–0,995; $p = 0,04$) в группе, получавшей ранелат стронция, по сравнению с группой плацебо. Снижение абсолютного риска составило 1,7%, при этом показатель NNT достиг уровня 58. В группе пациенток с высоким риском перелома шейки бедра (возраст старше 74 лет и МПК ≤ -3 SD) относительное снижение риска перелома бедра составило 36% ($RR = 0,64$; 95% CI, 0,412–0,997; $p = 0,046$) [11]. Абсолютный риск перелома данной локализации уменьшился на 2,1%, а показатель NNT составил 47.

Поскольку одной из задач TROPOS была оценка риска переломов тел позвонков на фоне терапии среди пациенток пожилого и старческого возраста, исследование продемонстрировало достоверное снижение риска новых вертебральных переломов на 39% в подгруппе, получавшей ранелат стронция, у пациенток которой на момент включения в исследование уже были компрессионные переломы позвонков по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). В подгруппе пациенток без предшествующих вертебральных переломов относительный риск новых переломов уменьшился на 45% через 12 мес лечения.

Через 3 года МПК шейки бедра возросла на 5,7%, а МПК в области всего бедра — на 7,1%, при этом разница с группой плацебо составила 8,2% ($p < 0,001$) и 9,8% ($p < 0,001$) соответственно.

По частоте побочных эффектов, в том числе серьезных, анализируемые группы не различались, что полностью соответствовало данным, полученным в исследовании SOTI. В то же время некоторые побочные эффекты в группе пациенток, получавших ранелат стронция, преобладали по сравнению с группой плацебо: тошнота (7,2% против 4,4%), диарея (6,7% против 5,0%), головная боль (3,4% против 2,4%), а также дерматит и экзема (5,5% против 4,1% соответственно). Указанные негативные проявления ранелата стронция наблюдались, как правило, на протяжении первых 3 мес терапии, после чего различий между группами не вы-

являлось. Также было обнаружено повышение риска венозных тромбозов на 0,4% по сравнению с группой плацебо. Частота тромбозов у женщин в возрасте 60–74 лет составляет 0,45%, а в возрасте 70–79 лет — 0,82%, а в целом для женщин старше 75 лет — 1,2% (популяционные данные). Таким образом, относительным противопоказанием к лечению ранелатом стронция может быть наличие в анамнезе венозных тромбозов или высокий риск венозных тромбозов и тромбоэмболий.

Заключение

Проведенные клинические исследования III фазы SOTI и TROPOS убедительно показали эффективность и преимущества ранелата стронция в лечении постменопаузального остеопороза. Применение ранелата стронция в дозе 2 г/день в течение 3 лет позволило решить главную задачу — снижение риска как вертебральных, так и всех внепозвоночных переломов (см. таблицу).

При этом клинический эффект развивался уже через 1 год после начала терапии. Было доказано уменьшение риска переломов у женщин в различных возрастных группах и с различной степенью снижения МПК, при этом не требовалась корректировка дозы у пациенток старческого возраста. Таким образом, препарат давал эффект вне зависимости от показателей абсолютного риска переломов. С помощью ранелата стронция была решена основная клиническая задача терапии остеопороза, осложненного компрессионными переломами тел позвонков, — уменьшение боли в спине и улучшение качества жизни.

Применение ранелата стронция в течение длительного времени оказалось безопасным, по профилю переносимости препарат соответствовал клиническим требованиям. При этом не было выявлено признаков нарушения минерализации и влияния на другие характеристики качества как трабекулярной, так и кортикальной кости.

Была подтверждена гипотеза о роли двойного механизма действия на процессы костеобразования и костной резорбции в повышении эффективности ранелата стронция при постменопаузальном остеопорозе.

Полученные данные в ходе основных РКИ позволяют отнести ранелат стронция к препаратам первой линии для лечения постменопаузального остеопороза. Очевидно, что проведение дополнительных пострегистрационных исследований позволит дополнить уже имеющиеся результаты фармако-экономическим анализом, что будет способствовать расширению представлений о действии препарата и клинических показаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammann P. // Osteoporos. Int. — 2002. — Vol. 13. — Suppl. — P. S24.
2. Ammann P., Shen V., Robin B. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2004. — Vol. 19, N 12. — P. 2012–2020.
3. Bain S. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — Suppl. — P. S463.
4. Baron R., Tsouderos Y. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 450, N 1. — P. 11–17.

5. *Boivin G., Deloffre P., Perrat B. et al. // J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — Suppl. — P. S1302—S1311.
6. *Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. // Bone.* — 1996. — Vol. 18, N 6. — P. 517—523.
7. *Marie P. J., Hott M., Modrowski D. et al. // J. Bone Miner. Res.* — 1993. — Vol. 8, N 5. — P. 607—615.
8. *Meunier P. J., Slosman D., Delmas P. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 2060—2066.
9. *Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. // N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, N 5. — P. 459—468.
10. *Reginster J. Y., Deroisy R., Dougados M. et al. // Osteoporos. Int.* — 2002. — Vol. 13, N 12. — P. 925—931.
11. *Reginster J. Y., Seeman E., De Vernejoul M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2816—2822.
12. *Takahashi N., Sasaki T., Tsouderos Y. et al. // J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18, N 6. — P. 1082—1087.

Поступила 28.03.07

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

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

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

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

При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть напечатана через 1,5 интервала на бумаге формата А4 (210 × 297 мм). Размеры полей: верхнее — 25 мм, нижнее — 25 мм, левое — 35 мм, правое — 25 мм. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman Суг размером 14 пунктов, черного цвета, выравнивание по ширине. Первая строка абзаца — отступ на 15 мм.

2. Автор(ы) располагаются перед заголовком статьи в следующем порядке: вначале инициалы, затем фамилия. Далее необходимо указать полное название учреждения, из которого выходит статья (без указания отделов, лабораторий и т. п.) и город. Приводить ФИО и звания руководителей не нужно. В том случае, если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией.

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

4. Объем оригинальной работы не должен превышать 9 с. машинописного текста, заметок из

практики — 3 с., лекций — 10 с., обзора литературы — 20 с., рецензий и хроники — 3 с. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

5. Особое внимание необходимо обращать на сокращения. **Общепринятые аббревиатуры (ЭКГ, ЭЭГ, ЭМГ, УЗИ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ИФР-1 и т. п.) расшифровки не требуют. Способы введения препаратов (в/в, в/м, п/к) даются сокращенно. Все остальные названия и понятия при первом упоминании должны расшифровываться.**

6. Объем графического материала должен быть минимальным. **Рисунки не должны иллюстрировать данные таблиц (либо то, либо другое).**

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

Требования к рисункам, представленным на магнитоносителях.

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

Программы Word и Excel просьба не использовать.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами. Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение *.tif); программа, в которой выполнена публикация — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 и 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975

пиксели на 1 см; рисунок должен быть связан с публикацией; возможно использование сжатия LZW; не использовать цвета PANTONE; носители — Zip 100 MB; компакт-диск CD-ROM.

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

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

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

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

9. Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела "Материалы и методы". Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости " p " (например, "критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05"). В каждом конкретном случае указывается фактическая величина допустимого уровня значимости " p " для используемого статистического критерия (а не просто " $p < 0,05$ " или " $p > 0,05$ "). Кроме того, не-

обходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий $\chi^2 = 12,3$; число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$).

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

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

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

10. Греческие символы (α -, β -, γ - и т. д.) следует приводить именно так, а не в виде полного названия букв (альфа-, бета-, гамма- и т. д.). Иммуноглобулины следует сокращать латинскими символами — Ig, а не Ig или ИГ; интерлейкины, напротив, нужно сокращать русскими буквами — ИЛ, а не IL, как и названия химических соединений (НАДФ, а не NADP, цАМФ, а не cAMP, ДНК, а не DNA и т. п.), за исключением тех, для которых в русском языке пока не существует аналогов (например, факторы транскрипции, G-белки и т. п.).

11. Латинские названия генов приводятся курсивом, а белков — прямым шрифтом.

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

13. Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте. **Не следует повторять в тексте все данные из таблиц и иллюстраций. Каждая таблица набирается на отдельной странице и печатается через 1,5 интервала.**

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

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

16. Автор должен разместить в статье все формулы и отдельные символы.

17. Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются. **Не следует использовать сокращения (аббревиатуры) в названии статьи, выводах и резюме.** Полный термин, вместо которого вводится сокращение, дол-

жен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Название ферментов тканевых препаратов, буферов суспензионных сред и экспериментальных методов (за исключением ЭПР, ЯМР, ЦД, ДОВ) не сокращаются. Химические элементы и простые неорганические соединения следует обозначать химическими формулами. Названия органических соединений можно заменять формулами, если они короче названия и ясно показывают их структуру. Не допускаются смешанные сокращения, в которые наряду с русскими буквами входят символы атома в латинской транскрипции. В таких случаях всю аббревиатуру следует писать либо латинскими буквами, либо по-русски без сокращения.

18. При составлении списка литературы необходимо руководствоваться следующими требованиями. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором ссылки перечисляются в алфавитном порядке (начала отечественные, затем зарубежные). В список литературы включаются работы отечественных и зарубежных авторов за последние 7—8 лет и только в отдельных случаях — более ранние публикации. В лекциях библиографические ссылки не приводятся. К таким статьям прилагается литература, реко-

мендуемая по данному вопросу, расположенная в алфавитном порядке без номеров.

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

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

21. Редакция оставляет за собой право отклонять статьи, оформленные ненадлежащим образом, редактировать статьи, а также изменять стиль оформления, не оказывающего влияния на содержание. Кроме того, редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты.

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

Редакция журнала "Проблемы эндокринологии".



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости больной П. с диагнозом: РЩЖ с метастазами в легкис.

a — до лечения (определяются множественные крупноочаговые метастазы в средних и нижних отделах легких); *б* — после проведения РИТ (признаки метастазов отсутствуют).

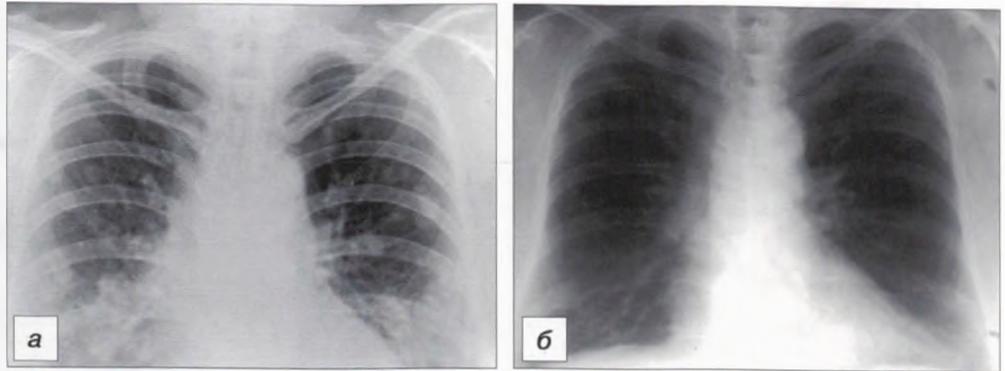


Рис. 2. Рентгенограмма грудной полости больной И. с диагнозом: РЩЖ с метастазами в средостение и легкие.

a — до лечения (определяются метастазы в нижних отделах легких, тень средостения расширена); *б* — после проведения РИТ (признаки метастазов отсутствуют).

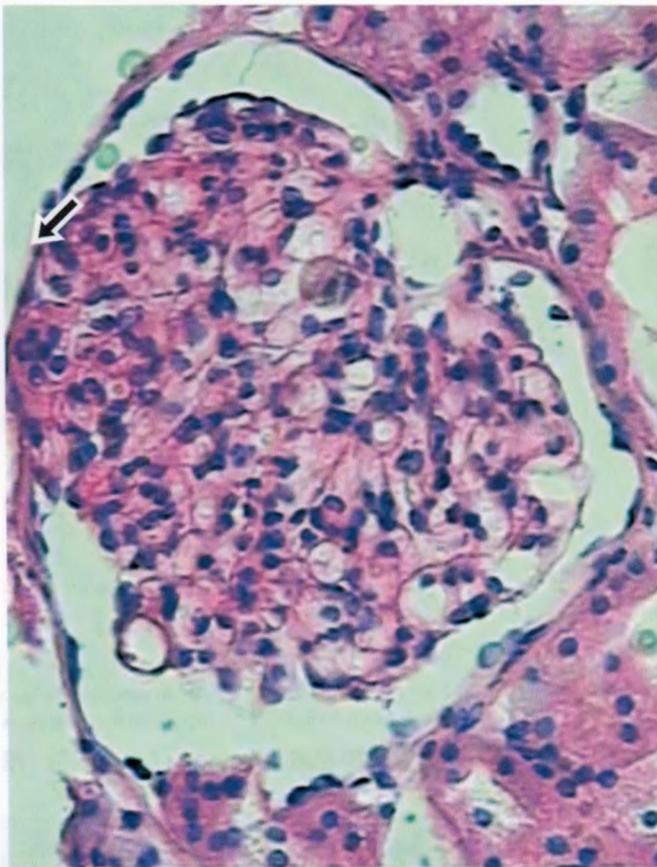
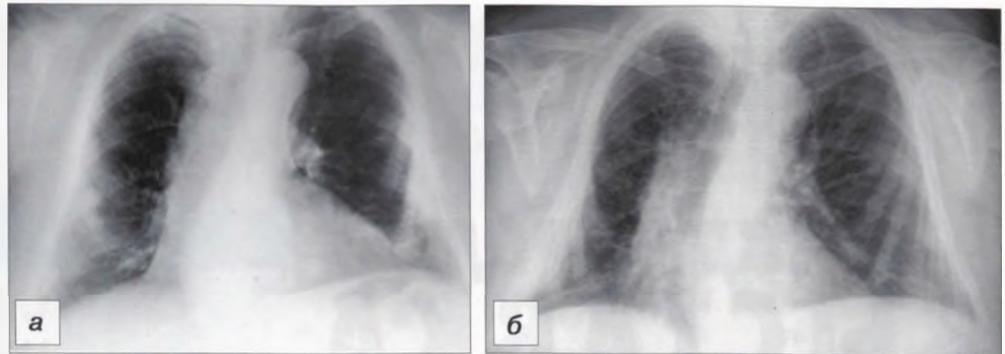


Рис. 1. Морфологические изменения почечного клубочка на ранних стадиях ДН. Световая микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X400.

Больной Л., 26 лет, СД 4 года, ЭАМ 47,6 мг/сут. Увеличение размеров и гиперклеточность клубочка, неравномерное расширение мезангия, утолщение стенок капилляров, сращения капиллярных петель с капсулой клубочка (стрелка).

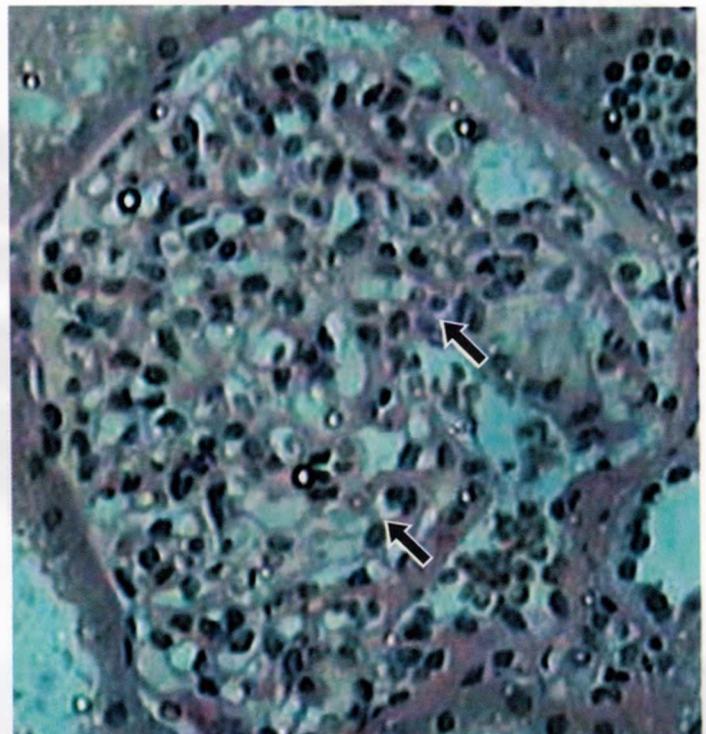


Рис. 2. Диффузный диабетический гломерулосклероз. Световая микроскопия. Окраска по ван-Гизон. Ув. 400.

Больная С., 22 года, СД 9 лет, ЭАМ 181 мг/сут. Резко выраженная гипертрофия и гиперклеточность клубочка. Полное закрытие просвета капсулы Шумлянского—Боумана. Неравномерные отложения коллагеновых волокон в мезангии и в утолщенных стенках капилляров (показаны стрелками). Склероз капсулы клубочка.