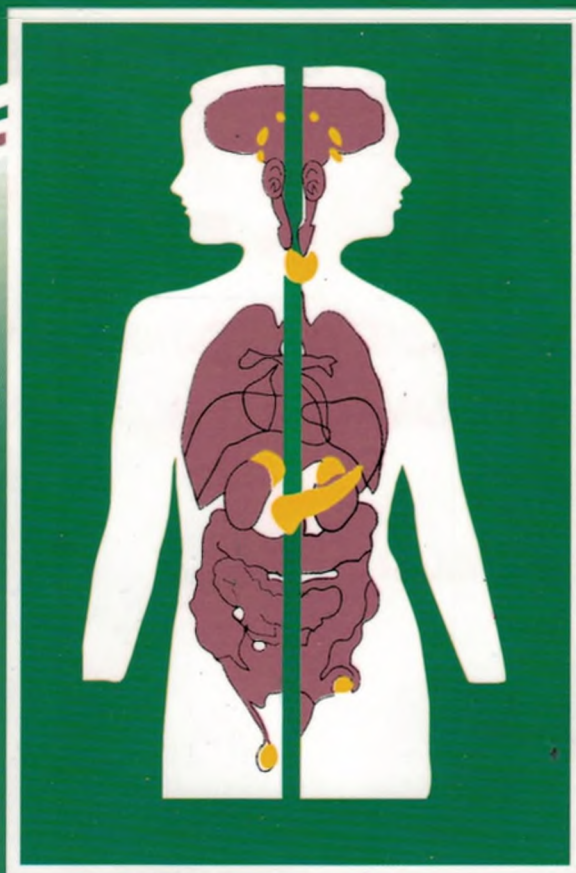




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6.2007

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 14.08.2007.
Подписано в печать 10.10.2007.
Формат 60 × 88¹/₄
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 12,74.
Уч.-изд. л. 9,98.
Заказ 436.

Отпечатано в ООО "Подольская
Периодика", 142110, г. Подольск,
ул. Кирова, 15

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. № 6. 1—56.



МОСКВА «ИЗДАТЕЛЬСТВО
"МЕДИЦИНА"», 2007

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 53

ноябрь—декабрь

6 • 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)

ФГУ ЭНЦ
РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА

Москва, 117036,
А. Ульянова, д. 11

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Бондарь И. А., Климонтов В. В.* Экскреция инсулиноподобного фактора роста 1 и фактора роста эндотелия сосудов с мочой у больных сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией 3
- Норкус А., Остраускас Р., Шульцайте Р.* Экономическая эффективность своевременной диагностики и раннего начала лечения сахарного диабета 2-го типа 7
- Приходина О. А., Сурикова С. В.* Использование аналогов базального инсулина в сравнении с традиционным НПХ-инсулином в базально-болюсной терапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа 11
- Древал А. В., Цыб А. Ф., Нечаева О. А., Комердус И. В., Дроздовский Б. Я., Гарбузов П. И., Гусева Т. Н.* Влияние адъювантной терапии карбонатом лития на результаты лечения радиоактивным йодом больных диффузным токсическим зобом 15
- Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С., Ланшаков К. В.* Прогноз хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы 19
- Кияев А. В., Савельев Л. И., Герасимова Л. Ю., Цвиренко С. В.* Значение определения антител к рецептору тиреотропного гормона при отмене антигипертиреоидной терапии болезни Грейвса у детей 24
- Шустов С. Б., Баранов В. Л., Кадин Д. В.* Резидуальная гипертензия и гипертрофия миокарда у больных, оперированных по поводу акромегалии 26

В помощь практическому врачу

- Герасимов Г. А., Циммерманн М.* Решенные и нерешенные проблемы профилактики йоддефицитных заболеваний 31
- Устинкина Т. И.* Общие вопросы эндокринологии мужской половой системы: структурно-функциональная организация, этиопатогенез недостаточности и основные формы нарушений половых желез 34

Дискуссия

- Самсонова Л. Н., Касаткина Э. П.* Нормативы уровня тиреотропного гормона в крови: современное состояние проблемы 40

Обзоры

- Галстян Г. Р., Дробизhev М. Ю., Суркова Е. В., Захарчук Т. А., Мельникова О. Г., Дивисенко С. И.* Боль при диабетической нейропатии — психосоматические аспекты 43
- Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Ирмякова А. Р.* Дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма и показания к операции 48
- Ушкалова Е. А.* Новый метаанализ по оценке кардиоваскулярного риска розиглитазона и его потенциальные последствия 51

Некролог

- Памяти заведующей редакцией журнала "Проблемы эндокринологии" Татьяны Анатольевны Кравченко 54
- Указатель статей, опубликованных в журнале "Проблемы эндокринологии" в 2007 г. 55

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Bondar I. A., Klimontov V. V.* Renal excretion of insulin-like growth factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with type 1 diabetes with nephropathy 3
- Norkus A., Ostrauskas R., Shulcaite R.* The economic efficiency of timely diagnosis and early treatment of type 2 diabetes 7
- Prikhodina O. A., Surikova S. V.* Basal insulin analogue versus traditional NPH insulin in basal bolus therapy of children and adolescents with type 1 diabetes 11
- Dreval A. V., Tsyb A. F., Nechayeva O. A., Komerdus I. V., Drozdovsky B. Ya., Garbuzov P. I., Guseva T. N.* Impact of adjuvant therapy with lithium carbonate on the results of radioiodine treatment in patients with diffuse toxic goiter 15
- Vanushko V. E., Kuznetsov N. S., Lashchakov K. V.* Prediction of surgical treatment for differentiated thyroid carcinoma 19
- Kiyayev A. V., Savelyev L. I., Gerasimova L. Yu., Tsvirensko S. V.* Significance of determination of antibodies to thyroid-stimulating hormone after discontinuation of antithyroid therapy for Graves' disease in children 24
- Shustov S. B., Baranov V. L., Kadin D. V.* Residual hypertension and myocardial hypertrophy in patients operated on for acromegalia 26

Guidelines for the Practitioner

- Gerasimov G. A., Zimmermann M.* Prevention of iodine deficiency diseases: solved and unsolved problems 31
- Ustinkina T. I.* General problems of endocrinology of the male sexual system: structural and functional organization, etiology, pathogenesis of insufficiency of the sexual glands and their major dysfunctions 34

Discussion

- Samsonova L. N., Kasatkina E. P.* Standards of blood thyroid-stimulating levels: state-of-the-art 40

Reviews

- Galstyan G. R., Drobizhev M. Y., Surpova Ye. V., Zakhar-chuk T. A., Melnikova O. G., Divisenko S. I.* Pain in diabetic neuropathy: psychosomatic aspects 43
- Beltsevich D. G., Kuznetsov N. S., Irmyakova A. R.* Differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and indications for surgery 48
- Ushkalova Ye. A.* New meta-analysis of the assessment of the cardiovascular risk of rosiglitazone and its potential sequels 51

Obituary

- In memory of Tatyana Anatolyevna Kravchenko, Manager of the journal "Problemy Endokrinologii" 54
- Index of paper published in this journal in 2007 55

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

УДК 616.61-004.02:616.379-008.64]-092-078.33

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ЭКСКРЕЦИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 И ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ С МОЧОЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

Новосибирский государственный медицинский университет

Целью исследования было изучение мочевой экскреции инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) на разных стадиях нефропатии у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Обследовано 57 больных, в том числе 22 с нормальной альбуминурией, 23 с микроальбуминурией, 12 с протеинурией. Экскреция ИФР-1 и ФРЭС была повышена у больных с микроальбуминурией и протеинурией по сравнению с контролем (ИФР-1: $p = 0,004$ и $p = 0,00008$; ФРЭС: $p = 0,06$ и $p = 0,02$ соответственно). Экскреция ростовых факторов обратно коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем гемоглобина (ИФР-1: $r = -0,43$ и $r = -0,41$; ФРЭС: $r = -0,14$ и $r = -0,27$ соответственно). У больных с нормо- и микроальбуминурией экскреция ИФР-1 была связана с толщиной клубочковой и канальцевой базальной мембраны ($r = 0,59$ и $r = 0,53$) и числом малых отростков подоцитов ($r = -0,69$). Экскреция ФРЭС коррелировала с объемом мезангия ($r = 0,69$) и толщиной клубочковой базальной мембраны ($r = 0,53$). ИФР-1, но не ФРЭС, положительно коррелировал с HbA_{1c} ($r = 0,47$ и $r = 0,02$). Можно сделать вывод, что повышенная мочевая экскреция ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа связана с развитием нефропатии и может использоваться для ранней диагностики этого осложнения.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста эндотелия сосудов.

The aim of the investigation was to study the urinary excretion of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) at different stages of nephropathy in 57 patients with type 1 diabetes, including 22 patients with normal albuminuria, 23 with microalbuminuria, and 12 with proteinuria. The excretion of IGF-1 and VEGF was increased in the microalbuminuric and proteinuric patients as compared with the controls (IGF-1: $p = 0.004$ and $p = 0.00008$; VEGF: $p = 0.06$ and $p = 0.02$). That of growth factors inversely correlated with glomerular filtration rates and hemoglobin levels (IGF-1: $r = -0.43$ and $r = -0.41$; VEGF: $r = -0.14$ and $r = -0.27$). In the normo- and microalbuminuric patients, IGF-1 excretion was associated with the thickness of glomerular and tubular basement membranes ($r = 0.59$ and $r = 0.53$, respectively) and with the number of podocytic foot processes ($r = -0.69$). VEGF correlated with the volume of the mesangium ($r = 0.69$) and the thickness of the glomerular basement membrane ($r = 0.53$). IGF-1 rather than VEGF positively correlated with HbA_{1c} ($r = 0.47$ and $r = 0.02$). It has been concluded that in patients with type 1 diabetes, the increased urinary excretion of IGF-1 and VEGF is associated with the development of nephropathy and may be used for the early diagnosis of this complication.

Key words: diabetic nephropathy, insulin-like growth factor 1, vascular endothelial growth factor.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД), в основе которого лежит процесс склерозирования почечной ткани. В настоящее время не вызывает сомнений, что гипергликемия является главным патогенетическим фактором, запускающим процесс склерозирования клубочков и интерстиция почек при СД. Ее эффект реализуется через изменение экспрессии ряда цитокинов и факторов роста, под контролем которых находится синтетическая функция клубочковых и канальцевых клеток, аккумуляция и распад компонентов межклеточного матрикса (коллагена, гликозаминогликанов, фибронектина и др.) [1, 2]. В последнее время большой интерес исследователей вызывает роль инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и фактора роста сосудистого эндотелия (ФРЭС) в формировании ДН.

ИФР-1 — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 7,66 кД, аминокислотная последовательность которого высокогомологична С-пептиду и инсулину. Синтез ИФР-1 находится под контролем соматотропного гормона (СТГ), при этом ИФР-1 опосредует ростстимулирующее действие СТГ. В почечных клубочках ИФР-1 вырабатывается в ме-

зангиоцитах [8]. ИФР-1 важен для процесса эмбрионального развития почек, гипертрофии и регенерации этого органа, под его контролем находится синтетическая функция почечных клеток, процессы клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции [22].

Важнейшую роль в межклеточных кооперациях в почках играет ФРЭС. Описано несколько молекулярных разновидностей данного фактора, включая ФРЭС-А, В, С, Д. В настоящее время наиболее изучен ФРЭС-А, представляющий собой гликопротеид, секретируемый как гомодимер с молекулярной массой 45 кД. Способность вырабатывать ФРЭС присуща большинству типов клеток, но не самим эндотелиоцитам. Основными продуцентами ФРЭС в клубочках почек человека являются подоциты, а комплексы ФРЭС—рецептор обнаруживаются главным образом в эндотелии [12]. В функции ФРЭС входит регуляция пролиферативной активности и дифференцировки эндотелиальных клеток, проницаемости микрососудов, ангиогенеза и обмена межклеточного матрикса [24].

Важная роль ИФР-1 и ФРЭС в физиологии почек, в частности в регуляции межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, дает основа-

ния предполагать, что определение экскреции с мочой указанных факторов может являться ценным тестом для ранней диагностики и мониторинга течения ДН. Данные литературы об изменениях мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС у больных СД крайне ограничены [4, 6, 10]. Не исследована взаимосвязь экскреции ИФР-1 и ФРЭС со структурными и функциональными изменениями в почках на разных стадиях ДН.

С учетом этого, целью работы явилось изучение мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа с различными стадиями ДН в сопоставлении с изменениями структуры, функции почек и качеством контроля гликемии.

Материалы и методы

Обследовано 57 пациентов (24 мужчины и 33 женщины) в возрасте от 16 до 55 лет (медиана 30 лет), с длительностью заболевания от 1 мес до 41 года (медиана 6 лет). В исследование не включались больные с кетоацидозом, патологией почек недиабетического генеза, обострением сопутствующих заболеваний. Больные были разделены на 3 группы: с нормальной альбуминурией (22 человека, 1-я группа), с микроальбуминурией (23 человека, 2-я группа), с протеинурией (12 больных, 3-я группа). У 3 пациентов с протеинурией выявлен нефротический синдром, у 8 — снижение клиренса креатинина. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в табл. 1, демонстрирующей, что пациенты с выраженной нефропатией в целом были старше, имели большую длительность СД, худшие показатели гликемического контроля, более высокий уровень креатинина и меньшую скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст $28,8 \pm 9,5$ года).

Содержания ИФР-1 исследовали в утренней порции мочи методом усиленной ферментной хемотропности на автоматизированном анализаторе "Immulate One" (фирма DPC, США), используя наборы фирмы—производителя прибора. Исследование содержания ФРЭС (точнее, изоформы ФРЭС-А) проводили в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа с помощью

коммерческих наборов фирмы "Bender MedSystems" (Австрия) с использованием планшеточного ридера BioRad 680 (фирма "BioRad", США) и программного обеспечения "Zemfira". Результаты определения ИФР-1 и ФРЭС приводили к величине экскретируемого креатинина. Исследования проведены в гормональной лаборатории (зав. — канд. мед. наук В. В. Романов) МЦ "Лабораторная диагностика".

Морфологическое исследование биоптатов почек выполнено у 18 больных с ранними стадиями ДН, в том числе у 9 с нормоальбуминурией и у 9 с микроальбуминурией. Нефробиопсия проводилась с целью ранней и дифференциальной диагностики поражения почек у пациентов с факторами риска ДН: при большой длительности СД, неудовлетворительном контроле гликемии, наличии диабетической ретинопатии и/или артериальной гипертензии. Процедура проводилась под ультразвуковым контролем в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. А. В. Сасин) Государственной новосибирской областной клинической больницы. Больные давали письменное информированное согласие на проведение биопсии.

Выраженность изменений в почках оценивали с помощью световой и электронной микроскопии. Срезы для световой микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, по ван Гизону. Относительный объем мезангия определяли с помощью окулярной сетки на 289 точек (Г. Г. Автандилов, 1990). Ультратонкие срезы толщиной 35–45 нм изучали в электронном микроскопе JEM 1010. Морфометрию структурных элементов нефрона проводили при увеличении в 38 000 раз. Определяли толщину клубочковой и канальцевой базальной мембраны (БМ), а также количество малых отростков подоцитов на 7 мкм БМ. Электронно-микроскопическое исследование почек выполнено в лаборатории ультраструктурных исследований (зав. — проф. Н. П. Бгатова) НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.

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

Статистическая обработка проведена с использованием пакета Statistica 6.0. Учитывая, что рас-

Таблица 1

Характеристика групп больных СД 1-го типа с разными стадиями ДН

Показатель	Группа больных		
	1-я (n = 22)	2-я (n = 23)	3-я (n = 12)
Возраст, годы	25 (21; 34)	28 (19; 34)	43 (30; 48)**
Длительность СД, годы	3,8 (1,5; 6)	7 (4; 12)	17 (11,5; 25,5)**
Доза инсулина, ЕД/кг/сут	0,66 (0,55; 0,8)	0,62 (0,47; 0,8)	0,59 (0,52; 0,75)
HbA _{1c} , %	7,9 (7; 9,8)	8,8 (8,1; 10,6)	10,1 (9,2; 12,3)*
Гликемия натощак, ммоль/л	7,9 (6,4; 8,7)	9,8 (6; 11,8)*	9,6 (7,9; 12,4)*
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	8,8 (7,5; 10,9)	8,9 (7,7; 12,1)	11,4 (7,6; 12,9)
Креатинин крови, мкмоль/л	85 (76; 93)	81,5 (76; 93)	124,5 (91,5; 325,5)**
СКФ, мл/мин	103 (84,3; 115,5)	102,8 (93,5; 120,5)	60,5 (24,6; 95,4)**

Примечание. Данные представлены как медианы (25-й; 75-й перцентили); звездочки — достоверные ($p < 0,05$) различия: одна — с 1-й группой больных, две — с 1-й и со 2-й группами.

Таблица 2

Мочевая экскреция ИФР-1 (в пг/мкмоль) и ФРЭС (в нг/мкмоль) у больных СД 1-го типа с разными стадиями ДН

Показатель	Группа больных			
	контроль (n = 10)	1-я (n = 22)	2-я (n = 23)	3-я (n = 12)
ИФР-1	2,14 (1,98; 2,91)	2,52 (2,1; 3,22)	3,68 (2,95; 4,62)*	7,63 (6,04; 13,04)**
ФРЭС	5,37 (3; 9,7)	6,49 (4,39; 10,8)	10,2 (5,76; 19,9)	16,67 (6,98; 45,87)*

Примечание. Звездочки — достоверные ($p < 0,05$) различия: одна — с контролем и 1-й группой больных, две — с контролем, 1-й и 2-й группами.

пределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна—Уитни и ANOVA Краскела—Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы, 25-й и 75-й перцентили.

Результаты

Экскреция ИФР-1 и ФРЭС на разных стадиях ДН. Как видно из табл. 2, экскреция ИФР-1 и ФРЭС возрастала по мере увеличения выраженности ДН. У пациентов с нормоальбуминурией содержание в моче обоих факторов роста не отличалось от контроля. У больных с микроальбуминурией экскреция ИФР-1 и ФРЭС была умеренно повышена по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,004$ и $p = 0,06$ соответственно) и с пациентами с нормальной ЭАМ (в обоих случаях $p = 0,04$). Значительное повышение показателей выявлено у больных с протеинурией: медиана экскреции ИФР-1 в данной группе превышала контроль в 3,6 раза ($p = 0,00008$), медиана экскреции ФРЭС — в 3,1 раза ($p = 0,02$). Содержание ИФР-1 в 3-й группе было достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах больных ($p = 0,000005$ и $p = 0,00006$ соответственно). Достоверные различия по уровню ФРЭС имелись только между 1-й и 3-й группами ($p = 0,02$).

При ранговом корреляционном анализе выявлены значимые взаимосвязи между экскрецией ИФР-1 и уровнем креатинина ($r = 0,33$, $p = 0,01$), величиной СКФ ($r = -0,43$, $p = 0,002$) и суточной протеинурии ($r = 0,39$, $p = 0,003$). Экскреция ФРЭС с этими показателями не коррелировала ($r = 0,13$, $p = 0,35$; $r = -0,14$, $p = 0,03$; $r = 0,03$, $p = 0,84$ соответственно).

Повышение экскреции ростовых факторов оказалось связанным с выраженностью эритропоэтин-зависимой ("почечной") анемии. Оба фактора обратно коррелировали с уровнем гемоглобина (ИФР: $r = -0,41$, $p = 0,001$; ФРЭС: $r = -0,27$, $p = 0,04$) и числом эритроцитов (ИФР: $r = -0,42$, $p = 0,001$; ФРЭС: $r = -0,26$, $p = 0,05$).

Взаимосвязь экскреции ИФР-1 и ФРЭС с ранними морфологическими изменениями в почках. При исследовании биоптатов почек у больных СД с нормо- и микроальбуминурией зафиксированы изменения, характерные для начальных стадий ДН: гипертрофия клубочков, очаговое расширение мезангия,

увеличение просвета и утолщение стенок капиллярных петель, утолщение клубочковой и канальцевой БМ, расширение и частичное слияние малых отростков подоцитов, начальные этапы склероза интерстиция и артериол. Средняя толщина гломерулярной БМ составила 530 (440; 650)¹ нм, толщина канальцевой БМ — 740 (710; 880) нм, количество малых отростков подоцитов — 9,3 (8,2; 11,1) на 7 мкм толщины гломерулярной БМ, отношение объема мезангия к объему клубочков — 23 (20,1; 25,4)%. Как видно из табл. 3, экскреция исследованных факторов роста коррелировала с большинством указанных морфологических параметров, отражающих выраженность ранних стадий ДН.

Взаимосвязь экскреции ИФР-1 и ФРЭС с гликемическим контролем. Содержание ИФР-1 слабо коррелировало с уровнем гликемии натощак ($r = 0,29$, $p = 0,03$) и с постпрандиальной гликемией ($r = 0,27$, $p = 0,04$). Более тесная взаимосвязь выявлена с HbA_{1c} ($r = 0,47$, $p = 0,001$). Экскреция ФРЭС была ассоциирована с уровнем гликемии натощак ($r = 0,36$, $p = 0,005$), но не показала связи с постпрандиальной гликемией ($r = 0,20$, $p = 0,14$) и HbA_{1c} ($r = 0,02$, $p = 0,89$).

Наиболее высокий уровень ИФР-1 наблюдался у больных с резкими колебаниями гликемии в течение суток: медиана экскреции ИФР-1 в данной подгруппе ($n = 10$) составила 7,53 пг/мкмоль креатинина, 25-й и 75-й перцентили — 6,12 и 12,6 пг/мкмоль соответственно. В отношении ФРЭС подобной закономерности не выявлено.

Между ИФР-1 и ФРЭС прослеживалась умеренная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,55$, $p = 0,00001$).

Таблица 3

Корреляции мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС со структурными параметрами почек у больных СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией

Показатель	ИФР-1		ФРЭС	
	r	p	r	p
Толщина клубочковой БМ, нм	0,59	0,02	0,53	0,05
Толщина канальцевой БМ, нм	0,53	0,04	0,30	0,28
Число малых отростков подоцитов	-0,69	0,004	-0,48	0,08
Объем мезангия	0,34	0,19	0,69	0,004

Примечание. r — коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, p — достоверность коэффициентов корреляции.

¹В скобках приводятся 25-й и 75-й перцентили.

Обсуждение

Проведенное исследование показало нарастание мочевой экскреции ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа по мере увеличения выраженности ДН. Вероятно, это отражает увеличение продукции данных медиаторов в почках. Возрастание почечной экспрессии ИФР-1 [16, 20] и ФРЭС [17, 18] выявлено у животных с экспериментальным диабетом. Усиление почечного синтеза ФРЭС обнаружено и у пациентов с ДН [4, 12].

Наиболее вероятным фактором, активирующим синтез ИФР-1 и ФРЭС при СД, является гипергликемия. Проведенные нами исследования показали взаимосвязь между качеством гликемического контроля и экскрецией этих медиаторов с мочой. Это соответствует результатам экспериментов, свидетельствующих, что избыток глюкозы активирует продукцию ИФР-1 и ФРЭС в почечных клетках. *In vitro* показано, что высокий уровень глюкозы усиливает экспрессию гена ИФР-1 в мезангиоцитах [19], а также синтез ФРЭС в подоцитах [13], мезангиоцитах [4, 17] и в эпителиоцитах канальцев [14]. Наиболее высокий уровень экскреции ИФР-1 зафиксирован нами у пациентов с резкими колебаниями гликемии в течение суток. Данную взаимосвязь можно объяснить тем, что синтез ИФР-1 контролируется СТГ, а продукция последнего возрастает при резких колебаниях гликемии. На стадии клинически выраженной ДН гиперпродукцию ростовых факторов может усиливать анемия и связанная с ней хроническая гипоксия почек. В экспериментах показано, что гипоксия обладает стимулирующим эффектом на синтез ФРЭС. Подобным эффектом обладает ИФР-1 [21].

Повышение синтеза ИФР-1 и ФРЭС может играть важную роль в развитии ДН. Обсуждается несколько путей вовлечения ИФР-1 в патогенез диабетического поражения почек. Установлено, что ИФР-1 повышает продукцию коллагена IV типа и других компонентов межклеточного матрикса [23] и снижает синтез коллагенолитических ферментов [15] в мезангиальных клетках. Тем самым он может способствовать аккумуляции коллагена в мезангии. ИФР-1 вызывает аккумуляцию липидов в мезангиоцитах, что нарушает их сократительные свойства и способствует превращению в "пенистые" клетки [3]. На ранних стадиях нефропатии указанный фактор способствует развитию гипертрофии клубочков [15], а также гиперfiltrации [10]. ИФР-1 оказывает антинатрийуретический эффект [10], что связано с его способностью повышать реабсорбцию натрия в дистальных канальцах [25]. Это свойство ИФР-1 может способствовать задержке натрия и воды у пациентов с ДН.

Роль ФРЭС в развитии ДН связана со способностью данного фактора активировать диацилглицеролзависимые изоформы протеинкиназы C — фермента, через который гипергликемия оказывает стимулирующий эффект на синтез межклеточного матрикса [26]. ФРЭС повышает синтез коллагена IV типа в подоцитах [5], стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток [18], увеличивает проницаемость клубочковых капилляров и альбуминурию, а также вызывает воспа-

лительные изменения в клубочках, способствуя привлечению в них мононуклеаров [24]. Значение ФРЭС для развития ДН доказано в экспериментах на животных. Показано, что введение антител к ФРЭС мышам линии db/db с СД тормозит развитие гипертрофии клубочков, препятствует утолщению БМ, росту альбуминурии и повышению уровня креатинина [8]. У крыс со стрептозотоциновым диабетом антитела к ФРЭС уменьшали гипертрофию клубочков, гиперfiltrацию и альбуминурию [7].

Итак, активацию продукции ИФР-1 и ФРЭС в почках при СД можно рассматривать как одно из связующих патогенетических звеньев между гипергликемией и нефросклерозом.

Исследование экскреции ростовых факторов мочой может использоваться в целях ранней диагностики ДН. Это доказывают обнаруженные нами взаимосвязи экскреции ИФР-1 и ФРЭС с морфологическими параметрами, отражающими степень изменений в почках на ранних стадиях ДН (толщина клубочковой и канальцевой БМ, объем мезангия, количество малых отростков подоцитов). Вероятно, определение экскреции факторов роста может быть прогностическим тестом, позволяющим оценить риск развития нефросклероза. Справедливость данного предположения нуждается в проверке в проспективных исследованиях.

Обнаруженная взаимосвязь экскреции ростовых факторов с параметрами гликемического контроля еще раз подтверждает важность достижения нормогликемии в профилактике ДН. Установление роли фиброгенных факторов роста в патогенезе ДН позволяет наметить ряд перспективных подходов к лечению данного осложнения. Они заключаются в использовании антител к факторам роста, антагонистов их рецепторов, "нокаутировании" генов ростовых факторов, применении ингибиторов ангиогенеза [19]. Указанные подходы положительно зарекомендовали себя в экспериментах на животных в качестве методов, позволяющих замедлить прогрессирование ДН. Перспективной задачей является установление эффективности данных методов нефропротекции в клинике.

Выводы

1. Почечная экскреция ИФР-1 и ФРЭС у больных СД 1-го типа возрастает параллельно развитию нефропатии и достигает наибольшей выраженности у пациентов с протеинурией и почечной недостаточностью.

2. У больных с нормо- и микроальбуминурией экскреция ИФР-1 и ФРЭС отражает выраженность морфологических изменений в почках (утолщение базальных мембран, изменение малых отростков подоцитов и расширение мезангия клубочков), что позволяет рассматривать экскрецию данных факторов в качестве раннего маркера ДН.

3. Взаимосвязь изменений экскреции ИФР-1 и ФРЭС с качеством метаболического контроля СД подтверждает определяющую роль гипергликемии в развитии ДН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринолог. — 2006. — № 4. — С. 45—49.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
3. Berfield A. K., Andress D. L., Abrass C. K. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, N 4. — P. 1229—1237.
4. Cha D. R., Kang Y. S., Han S. Y. et al. // J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 183, N 1. — P. 183—194.
5. Chen S., Kasama Y., Lee J. S. et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N 11. — P. 2939—2949.
6. Cummings E. A., Sochett E. B., Dekker M. G. et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 8. — P. 1341—1346.
7. De Vriese A. S., Tilton R. G., Elger M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12, N 5. — P. 993—1000.
8. Elliot S. J., Striker L. J., Hattori M. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133, N 4. — P. 1783—1788.
9. Flyvbjerg A., Dagaes-Hansen F., De Vriese A. S. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51, N 10. — P. 3090—3094.
10. Fujihara M., Uemasu J., Kawasaki H. // Clin. Nephrol. — 1996. — Vol. 45, N 6. — P. 372—378.
11. Giordano M., DeFronzo R. A. // Nephron. — 1995. — Vol. 71, N 1. — P. 10—15.
12. Hohenstein B., Hausknecht B., Boehmer K. et al. // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69, N 9. — P. 1654—1661.
13. Iglesias-de la Cruz M. C., Ziyadeh F. N., Isono M. et al. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 901—913.
14. Kim N. H., Oh J. H., Seo J. A. et al. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67, N 1. — P. 167—177.
15. Lupia E., Elliot S. J., Lenz O. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 8. — P. 1638—1644.
16. Miyatake N., Shikata K., Wada J. et al. // Nephron. — 1999. — Vol. 81, N 3. — P. 317—323.
17. Ohshiro Y., Ma R. C., Yasuda Y. et al. // Diabetes. — 2006. — Vol. 55, N 11. — P. 3112—3120.
18. Onozaki A., Midorikawa S., Sanada H. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — Vol. 317, N 1. — P. 24—29.
19. Pandya N. M., Dhalla N. S., Santani D. D. // Vasc. Pharmacol. — 2006. — Vol. 44, N 5. — P. 265—274.
20. Pugliese G., Pricci F., Locuratolo N. et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 7. — P. 775—784.
21. Punglia R. S., Lu M., Hsu J. et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46, N 10. — P. 1619—1626.
22. Richmond E. J., Uzri A., Rogol A. D. // Nephron. — 2001. — Vol. 89, N 1. — P. 5—9.
23. Schreiber B. D., Hughes M. L., Groggel G. C. // Clin. Nephrol. — 1995. — Vol. 43, N 6. — P. 368—374.
24. Schrijvers B. F., Flyvbjerg A., De Vriese A. S. // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65, N 6. — P. 2003—2017.
25. Wang S. N., Lapage J., Hirschberg R. // J. Lab. Clin. Med. — 1999. — Vol. 134, N 2. — P. 154—160.
26. Xia P., Aiello L. P., Ishii H. et al. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98, N 9. — P. 2018—2026.

Поступила 20.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-07-08-039.11-036.8

А. Норкус, Р. Остраускас, Р. Шульцайте

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И РАННЕГО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Институт эндокринологии Каунаского медицинского университета, Литовская Республика

Выявление сахарного диабета (СД) 2-го типа часто происходит с опозданием, уже после развития осложнений, требующих дорогостоящего лечения. Средства, которые затрачиваются на лечение вызванных СД осложнений, значительно превышают суммы, выделяемые на компенсацию самого СД. Цель работы — оценить влияние современной диагностики и рано начатого лечения СД 2-го типа на общие издержки лечения. Оценивали прямые и косвенные затраты на лечение СД 2-го типа и его осложнений путем применения модели Маркова с 5% годовой скидкой. Установлено, что, применяя своевременные диагностические меры выявления СД 2-го типа, общие затраты бюджета на 1 пациента за 5 лет могут быть снижены на 1736 литов, или 503 евро (1 евро = 3,4528 литы), а за 10 лет — на 1712 евро. Можно снизить не только прямые, но и косвенные затраты. За 5 лет на 1 пациенте можно сэкономить 700 евро, а за 10 лет — 2045 евро. В случае улучшения диагностики СД 2-го типа, при условии своевременного выявления хотя бы 50% потенциально больных СД 2-го типа, за 5 лет может быть сэкономлено 101,1 млн евро, а за 10 лет — 34,2 млн евро. Жизнь 1 больного СД 2-го типа за 10 лет надлежащего наблюдения может быть продлена на 2,67 мес. Своевременная диагностика СД 2-го типа бережет затраты на лечение и наблюдение больных, а кроме того позволяет увеличить продолжительность жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, экономический прогноз.

Type 2 diabetes (T2D) is frequently detected too late just after development of complications requiring expensive treatment. The costs of drugs used for the treatment of diabetic complications are much greater than the funds allocated for diabetes management. The purpose of the study was to assess the impact of timely diagnosis and early initiated treatment of T2D on the total costs of the treatment. Direct and indirect costs of the treatment of the disease and its complications, using the Makarov model with 5% annual allowance, were estimated. It was determined that with well-timed diagnosis of T2D, the total costs per patient could be reduced by 1736 Litars or about 503 Euros (1 Euro = 3.4528 Litars) over 5 years and over 10 years it would be saved even 1712 Euros. Not only indirect costs would be reduced. A total of 700 Euros would be saved per patient over 5 years and 2045 Euros over years. With the improved diagnosis of T2D and the well-timed diagnosis in at least 50% of cases of diabetes mellitus could save 10.05 million Euros over 5 years and even 34.23 million Euros over 10 years. The timely diagnosis of the disease and its proper management would prolong the life of a patient with T2D by 2.67 months over 10 years. That of T2D saves the costs of its treatment and care and can prolong the patient's life.

Key words: type 2 diabetes mellitus, economic forecast.

Развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа способствуют стойкость к инсулину, дисфункция β-клеток поджелудочной железы и повышение продукции эндогенной глюкозы [20]. Это хроническое, прогрессирующее, пока неизлечимое, но

контролируемое заболевание, вызывающее осложнения, которые требуют дорогостоящего лечения. Такие осложнения СД, как потеря зрения, нарушение функции почек, диабетические невропатии и сердечно-сосудистые заболевания, являются слож-

но разрешимыми медицинскими, социальными и экономическими проблемами [12].

СД страдает свыше 30 млн жителей Европы, из них 80–90% имеют СД 2-го типа [16]. Рост распространенности СД 2-го типа связан со старением популяции, ухудшением питания, низкой физической активностью и ожирением [8]. Примерно у 29–50% больных СД 2-го типа диагностируется с опозданием [2] по прошествии примерно 4–7 лет [7], поскольку проявляется постепенно, часто без очевидных симптомов.

По данным эпидемиологического исследования СД 2-го типа страдают 4,3% литовского населения в возрасте 35–65 лет, однако на настоящий момент заболевание выявлено лишь у 30% от всех потенциальных больных СД 2-го типа [15].

При плохом контроле или отсутствии лечения СД 2-го типа возникают микро- и макрососудистые осложнения, растет ранняя смертность [6]. На лечение осложнений, вызванных СД 2-го типа, тратится значительно больше средств, чем на компенсацию самого СД [14].

Лечение СД — тяжелое бремя для бюджета пациента и государственного здравоохранения. Согласно результатам проведенного в Европе исследования по определению расходов на лечение СД 2-го типа (Европейские издержки на СД 2-го типа — англ. *Costs of Diabetes in Europe — Type 2, CODE-2*), прямые затраты пациентов составили 29 млрд евро [10]. С появлением микро- и макрососудистых осложнений расходы на лечение возрастают в 3 раза [10]. Больше всего средств (30–65% общих затрат на лечение СД) приходится на стационарное лечение, а на пероральные сахаропонижающие препараты — лишь 2–7% [10].

При условии улучшения раннего выявления СД 2-го типа появилась бы возможность своевременного начала лечения и отдаления появления осложнений, что позволило бы сэкономить средства, необходимые на их лечение. Цель данной работы — применяя фармакоэкономический метод, оценить влияние раннего выявления и своевременного начала лечения больных СД 2-го типа на общие издержки лечения в Литве.

Материалы и методы

Оценивали издержки на лечение СД 2-го типа и связанных с ним осложнений, финансируемые из бюджета Фонда обязательного страхования здоровья Литвы. Учитывали также и косвенные затраты, т. е. средства, которые теряет государство в результате роста нетрудоспособности, инвалидности или полной утраты трудоспособности. Для оценки издержек использовали данные проведенного в Великобритании проспективного исследования диабета (United Kingdom Prospective Diabetes Study — UKPDI) [1, 18]. По этим данным, контроль гликемии усложняется в случае, если одновременно с СД выявлялась не только значительная гипергликемия, но и ожирение.

UKPDI показало, что повышение HbA_{1c} на 1% повышает риск любых осложнений, связанных с СД 2-го типа, на 21% (ДИ95 17–24, $p < 0,00001$);

число смертей, связанных с СД 2-го типа, на 21% (ДИ95 15–27, $p < 0,00001$); заболеваемость инфарктом миокарда на 14% (ДИ95 8–21, $p < 0,0001$); возникновение макрососудистых осложнений на 37% (ДИ95 33–41, $p < 0,00001$) [18].

Опираясь на гипотезу, согласно которой медикаментозное лечение СД 2-го типа снижает уровень HbA_{1c} на 1%, рассчитывали экономию средств при уменьшении показателя HbA_{1c} .

При оценке результатов лечения и их издержек применяли модель Маркова [4], которая охватывает медикаментозное лечение или период отсутствия лечения пациентов на протяжении 10 лет и разбита на 40 циклов, каждый из которых длится 3 мес. В модели учитывается, что осложнения СД 2-го типа появляются не сразу, а постепенно, в течение какого-то периода. Пациент во время каждого цикла находится в одном, строго определенном состоянии. Появление осложнений СД 2-го типа оценивается как смена одного состояния другим. Каждое состояние больного СД 2-го типа требует определенного лечения, которое оценивается средствами бюджета здравоохранения.

Применяя модель Маркова, с помощью алгебраических формул рассчитывают издержки на лечение каждой группы пациентов и теряемые пациентом годы жизни. В одной группе модели Маркова, отражающей состояние больного, было 100 человек. Мы использовали данные о частоте микро- и макрососудистых осложнений в случаях, когда пациент получал и не получал лечение. Учитывалось, что при лечении у больных снижается HbA_{1c} , а это отдаляет возможность возникновения таких осложнений. Для оценки были выбраны периоды 5 и 10 лет с начала заболевания СД 2-го типа [4].

Различия в смертности среди пациентов с рано диагностированным СД 2-го типа, получающих лечение, и больных с этим заболеванием, не получающих лечение, рассчитаны отдельно.

Дополнительные годы жизни вычислены с учетом данных UKPDI [18]. По результатам этого исследования смертность составила 20,3 на 1000 пациентов СД 2-го типа за 1 год, т. е. 20,3% за 10 лет. Благодаря своевременной диагностике и раннему началу лечения СД 2-го типа смертность может быть снижена. Уменьшение уровня HbA_{1c} на 1% позволяет снизить смертность от СД 2-го типа до 21%. Теряемые годы и месяцы жизни были рассчитаны путем включения данных в ту же модель Маркова.

Руководствовались существующими в Литве ценами на лечение СД 2-го типа [5].

Статистический анализ проведен с использованием статистической программы StatsDirect [13].

Результаты

Издержки на лечение СД 2-го типа при отсутствии осложнений и при их появлении приведены в табл. 1.

При расчете издержек на лечение 1 больного СД 2-го типа мы установили, что своевременно начатое лечение за 5 лет позволило бы сэкономить 503 евро из средств бюджета здравоохранения Литвы, а

Таблица 1

Издержки на лечение СД 2-го типа при отсутствии осложнений и при их появлении

Лечение	Расходы (в евро)	
	первые 3 мес	последующие 3 мес
При отсутствии осложнений:		
Препараты, снижающие гликемию	17,68	17,68
При появлении осложнений:		
Препараты, снижающие гликемию	17,68	17,68
Инсулины	143,36	143,36
Диагностические полоски	48,66	48,66
Реабилитационное лечение	268,77	0,00
Всего...	496,14	227,37

за 10 лет — 1712 евро (с учетом 5% годовой скидки; табл. 2). Общие затраты бюджета здравоохранения на пациента, к которому применяется своевременное лечение, в 1-й год более высоки по сравнению с таковыми на больных, не получающих лечения, но уже на 2-й год ситуация кардинально меняется, благодаря уменьшению диабетических осложнений.

При своевременной диагностике СД 2-го типа и раннем начале лечения можно уменьшить и косвенные затраты, которые возникают в результате увеличения временной нетрудоспособности, полной утраты трудоспособности или смерти, из-за увеличения выплат государственного бюджета на инвалидность. За 5 лет они могут снизиться на 700 евро, а за 10 лет — даже на 2045 евро. Прямые и косвенные издержки и затраты на лечение своевременно установленного СД 2-го типа и при отсутствии лечения приведены в табл. 3 и на рис. 1.

Частота возникновения микро- и макрососудистых осложнений при СД 2-го типа зависит от уровня HbA_{1c}: чем выше показатель HbA_{1c}, тем больше осложнений. Одновременно увеличиваются и затраты на их лечение. Издержки на лечение осложнений СД 2-го типа в зависимости от уровня HbA_{1c} приведены на рис. 2.

Если диагноз 10 тыс. новых больных СД 2-го типа был бы установлен своевременно, за 5 лет можно было бы снизить затраты Фонда обязательного страхования здоровья Литвы на 5,03 млн евро, а за

Таблица 2

Затраты на пациента с СД 2-го типа при появлении осложнений

Период, годы	Расходы (в евро)		
	при лечении	при отсутствии лечения	разница
1	313,66	307,29	6,37
2	717,39	776,76	-59,37
3	1 213,80	1 384,67	-170,88
4	1 789,56	2 110,75	-320,90
5	2 433,10	2 935,88	-502,78
6	3 133,11	3 844,13	-711,02
7	3 880,33	4 820,15	-940,11
8	4 666,07	5 851,77	-1 185,70
9	5 482,51	6 926,84	-1 444,05
10	6 323,27	8 035,22	-1 711,94

Таблица 3

Прямые и косвенные издержки на лечение больного при ранней диагностике и своевременном начале лечения СД 2-го типа и в случае, если данное заболевание не диагностировано и не лечится

Лечение	Расходы (в евро)	
	через 5 лет	через 10 лет
В случае ранней диагностики и лечения СД	4 430,61	12 462,93
При отсутствии лечения СД	5 633,69	16 219,59
Разница	-1 203,08	-3 756,95

10 лет — на 17,12 млн евро. Влияние этих расходов на бюджет здравоохранения Литвы изображено на рис. 3.

Если улучшить диагностику СД 2-го типа, своевременно выявляя хотя бы 50% потенциально больных СД 2-го типа, то бюджет здравоохранения Литвы за 5 лет сможет сэкономить 10,1 млн евро, а за 10 лет — даже 34,2 млн евро.

При своевременной диагностике заболевания и назначении эффективного лечения жизнь 1 больного СД 2-го типа при условии 10-летнего надлежащего контроля продлилась бы дополнительно на 2,67 мес. В пересчете на 10 тыс. больных СД 2-го типа это составило бы 4450 лет.

Обсуждение результатов

Затраты на здравоохранение в условиях финансовых возможностей по мере старения населения и совершенствования медицинских технологий все более увеличиваются. Правительства стран реформируют систему здравоохранения и пытаются сократить издержки, поскольку ресурсы, выделяемые системе здравоохранения, сравнительно невелики. Ни в одном из секторов современной экономики затраты не растут так быстро, как в системе здравоохранения. Результаты исследований, проводящих оценку расходов на больных с определенным заболеванием, в мире часто используются при принятии важнейших политических решений, при рассмотрении наиболее значимых вопросов управления системой здравоохранения [11].

При расчете затрат на лечение, а также экономических аспектов заболевания чаще всего имеют в виду расходы на лекарства и на стационарное ле-

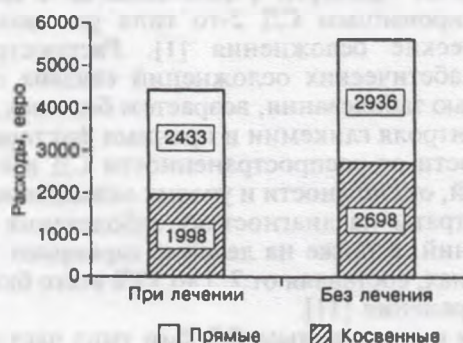


Рис. 1. Прямые и косвенные 10-летние затраты на 1 больного СД 2-го типа при назначении лечения и при отсутствии лечения (учитывалась 5% годовая скидка).

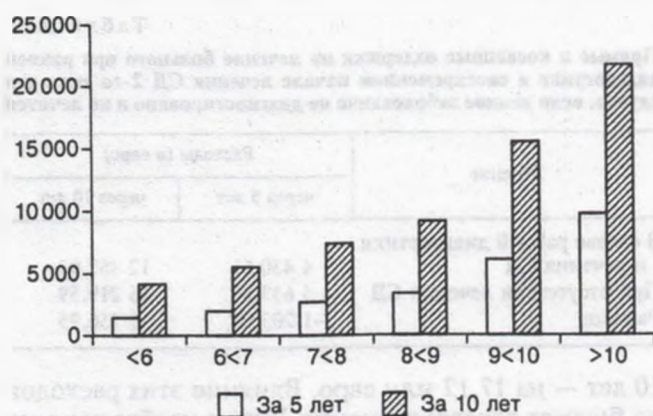


Рис. 2. Зависимость затрат на лечение осложнений СД 2-го типа от уровня HbA_{1c}.

По оси ординат — расходы (в евро), по оси абсцисс — уровень HbA_{1c} (в %)

чение, т. е. прямые затраты. В то же время больной теряет трудоспособность, становится иждивенцем общества и семьи, утрачивает возможность получать доходы от своей трудовой деятельности, — это относят к косвенным потерям. Часть больных СД 2-го типа успешно выполняют любимую работу и осуществляют намеченные жизненные планы. Другие вынуждены отказаться от хорошо оплачиваемой работы или становятся безработными инвалидами [11]. К косвенным затратам относятся потери личных и государственных доходов в результате временной или постоянной нетрудоспособности, или преждевременного ухода на пенсию, а также в результате ранней смерти. По данным многочисленных исследований, косвенные затраты превышают прямые [14].

Больше всего проблем возникает при появлении хронических осложнений и других связанных с СД заболеваний. Затянувшаяся гипергликемия приводит к поражению кровеносных сосудов, сердца, почек, глаз и нервной системы [9]. Общеизвестно, что СД увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. По данным разных авторов, вероятность поражения мелких и крупных кровеносных сосудов у больных СД в 2–6 раз выше по сравнению с остальными. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных СД 2-го типа и одной из основных причин смерти пациентов с СД 1-го типа [6, 17, 18].

В UKPDI примерно у 50% больных с впервые диагностированным СД 2-го типа уже возникли диабетические осложнения [1]. Распространенность диабетических осложнений связана с длительностью заболевания, возрастом больных, качеством контроля гликемии и прочими факторами. В зависимости от распространенности СД и его осложнений, от сложности и уровня оказываемой помощи затраты на диагностику заболевания и его осложнений, а также на лечение варьируют в разных странах, составляя от 2,5 до 15% всего бюджета здравоохранения [11].

Лицам с выявленным СД 2-го типа часто приходится назначать лечение пероральными сахаропонижающими препаратами или инсулином, а это значительно увеличивает затраты бюджета здраво-

охранения, выделяемые на лекарства. Своевременное выявление заболевания, раннее начало лечения и профилактика осложнений очень важны для сохранения хорошего качества жизни пациента и экономии ресурсов системы здравоохранения.

Коррекция образа жизни, контроль за массой тела, повышение физической активности могут облегчить течение СД 2-го типа, снизить вероятность диабетических осложнений, улучшить состояние здоровья и качество жизни больных. Опираясь на проведенные выше расчеты, можно сказать, что своевременное выявление и раннее начало лечения СД 2-го типа позволит значительно снизить и другие затраты бюджета литовского здравоохранения — средства, которые выделяются на лечение осложнений, выявленных одновременно с СД 2-го типа.

Наши расчеты показали, что при своевременной диагностике СД 2-го типа раннее начало лечения экономически оправдывается при сопоставлении с пациентами, не получающими лечения. В зависимости от того, какой уровень HbA_{1c} регистрируется при выявлении СД 2-го типа, и от того, когда начинается лечение, могут отличаться издержки на лечение осложнений и на их уменьшение. Больше всего бюджетных средств можно было бы сэкономить при лечении пациентов с повышенным уровнем HbA_{1c}.

Мы применили в исследовании определение частоты микро- и макрососудистых осложнений по данным UKPDI [1, 18].

Иные источники указывают еще большую частоту осложнений СД, например, CODE-2 показало, что при СД 2-го типа у 72% пациентов возникают различные осложнения [14]. У 19% больных появляются только микрососудистые осложнения, у 10% — только макрососудистые, у 24% — микро- и макрососудистые [19]. Согласно Т. Deckert, диабетическая нефропатия при выявлении СД 2-го типа обнаруживается у 3–16% пациентов [3]. Исходя из таких данных, экономический эффект лечения становится более значительным.

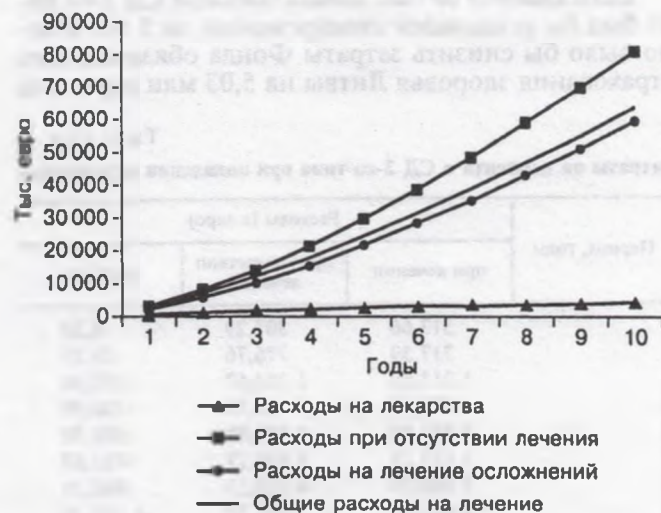


Рис. 3. Издержки бюджета здравоохранения Литвы на 10 тыс. больных СД 2-го типа (учитывалась 5% годовая скидка).

В целях улучшения диагностики СД 2-го типа необходимо осуществить Национальную программу по СД, где большое внимание уделяется своевременной диагностике и раннему началу лечения. Это может помочь больным избежать осложнений, способствует улучшению качества их жизни и ее продлению, а также экономии больших средств государством.

В результате поздней диагностики СД, плохого качества контроля уровня глюкозы в крови, недостаточного обучения больных, дефицита профилактических средств для больных СД 2-го типа в Литве у пациентов достаточно рано появляются тяжелые хронические осложнения диабета, являющиеся основным фактором, предопределяющим снижение или полную потерю трудоспособности. Больные СД 2-го типа менее конкурентоспособны не только из-за и в результате достаточно высокого уровня безработицы в стране, но и дискриминации больных на рынке труда.

Для достижения уровня выявления СД, существующего в странах Западной Европы, в Литве необходимо выявить еще около 20 тыс. больных СД 2-го типа.

Заключение

При своевременной диагностике СД 2-го типа могут быть сэкономлены затраты на лечение и длительное наблюдение, кроме того, можно увеличить продолжительность жизни больных СД 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clarke P., Gray A., Legood R., Briggs A., Holman R. // *Diabet. Med.* — 2003. — Vol. 20. — P. 442–450.

2. Cowie C. C., Rust K. F., Byrd-Holt D. D. et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1263–1268.
3. Deckert T., Grenfell A. // *Textbook of Diabetes.* — Oxford, 1991. — P. 651–656.
4. Drummon M. F., Sculpher G. W., Torrance G. W. et al. // *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* — 3-rd Ed. — Oxford, 2005. — P. 6–396.
5. For Confirmation of Recommendations for Pharmacological Economic Analysis of Drugs. The Edict of Minister of Health, 20-th January 2003, N. V-26 // *Valstybes Zinios.* — 2003. — N 13-532.
6. Gerstein H. C. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2001. — Vol. 117. — Suppl. — P. 8–12.
7. Harris M. I., Klein R., Welborn T. A., Kniuman M. W. // *Diabetes Care.* — 1992. — Vol. 15. — P. 815–819.
8. Hillier T. A., Pedula K. L. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1522–1527.
9. Home P. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — P. 989–998.
10. Jönsson B. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. S5–S12.
11. Lavigne J. E., Phelps C. E., Mushlin A., Lednar W. M. // *Pharmacoeconomics.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1123–1134.
12. Liebl A., Neiss A., Spannheimer A. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2002. — Vol. 110. — P. 10–16.
13. Lipp A. J. // *Public Hlth.* — 2002. — Vol. 24. — P. 242.
14. Lucioni C., Garancini M. P., Massi-Benedetti M. et al. // *Treat. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 2. — P. 121–133.
15. Norkus A., Domarkiene S., Sulcaite R. et al. // *Lietuvos Endokrinol.* — 2002. — Vol. 10. P. 60–66.
16. Rathmann W., Giani G. // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 2568–2569.
17. Spijkerman A. M., Dekker J. M., Nijpels G. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — P. 2604–2608.
18. Stratton I. M., Adler A. I., Neil H. A. W. et al. // *Br. Med. J.* — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.
19. Williams R. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. S13–S17.
20. Wolford J. K., Vozarova de Courten B. // *Treat. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 3. — P. 257–267.

Поступила 05.03.07

© О. А. ПРИХОДИНА, С. В. СУРИКОВА, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64-053.2

О. А. Приходина¹, С. В. Сурикова², Я. В. Гирш

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНАЛОГОВ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА В СРАВНЕНИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ НПХ-ИНСУЛИНОМ В БАЗАЛЬНО-БОЛЮСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

¹ГУЗОО Областная детская клиническая больница, Омск; ²Омская государственная медицинская академия

Проведена оценка эффективности и безопасности действия комбинации ультракороткого инсулина аспарт (новорапид) с детемиром (левемир) и гларгином (лантус) в сравнении с традиционным НПХ-инсулином (протафан) при базально-болюсной терапии сахарного диабета (СД) 1-го типа через 12 и 24 нед лечения. 112 детей и подростков с СД 1-го типа были разделены на 3 группы в зависимости от выбора базального инсулина. Выявлено достоверное снижение уровня HbA_{1c} в группе пациентов, получающих лечение детемиром. Аналоги базального инсулина достоверно снижают риск гипогликемии, с одновременным улучшением качества гликемического контроля. Их применение позволило добиться значительного снижения уровня глюкозы плазмы крови натощак с полным отказом от ранних (в 6 ч) дополнительных инъекций инсулина. В группе детей, получавших детемир, произошло повышение суточной дозы, в основном за счет увеличения количества базального инсулина. Доза пищевого инсулина претерпела изменения в группе, получавшей лечение гларгином. ИМТ детей за 24 нед лечения не изменился в группе детемира.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1-го типа, инсулин детемир (левемир), инсулин гларгин (лантус), НПХ-инсулин (протафан), лечение.

The efficacy and safety of a combination of ultrashort acting insulin aspart (Novorapid) with detemir (Levemir) and glargin (Lantus) versus the traditional NPH-insulin (Protaphan) used in basal bolus therapy were evaluated in 112 children and adolescents with type 1 diabetes 12 and 24 weeks after treatment. According to the type of basal insulin, the patients were divided into 3 groups. A significant decrease in HbA_{1c} levels was revealed in the group of detemir-treated patients. The analogues of basal insulin significantly reduced the risk of hypoglycemia, by simultaneously improving the quality of glycemia control. Their use could cause a significant decrease

in the fasting plasma level of glucose, by completely refusing 6.00 extra insulin doses. In the detemir group, the daily dose was increased, by lowering the amount of basal insulin. The dose of dietary insulin underwent changes in the glargin group. Body mass index remained unchanged in the detemir group over 24 weeks of treatment.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, insulin detemir (Levemir), insulin glargin (Lantus), NPH insulin (Protaphan), treatment.

Сахарный диабет (СД) на современном этапе продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем мировой медицины. Значительное расширение возрастных границ СД, развитие множества осложнений, высокий процент инвалидизации и смертности больных определяют СД в качестве первых приоритетов национальных программ здравоохранения всех без исключения стран мира, закрепленных нормативными актами ВОЗ [1]. Из года в год растет число детей, заболевших СД, в том числе и в младших возрастных группах. Многочисленные исследования по контролю СД и его осложнений показали, что строгий метаболический контроль позволяет снизить частоту и задержать развитие поздних осложнений СД 1-го типа. В то же время интенсивная инсулиноterapia повышает риск гипогликемии в дневное и ночное время, что обусловлено фармакодинамическими свойствами традиционного НПХ-инсулина [10]. Длительное действие подобных инсулинов сопровождается выраженными пиками их концентрации в крови через 5–7 ч после приема, это и создает предпосылки для ночных гипогликемий. В то же время общая продолжительность действия НПХ-инсулина слишком мала, чтобы обеспечивать требуемый гликемический контроль в течение ночи [5]. Кроме того, точность дозировок зачастую сильно варьирует из-за выраженной вариабельности действия. Применяемые в настоящее время быстродействующие аналоги, например инсулин аспарт (новорапид), более адекватно имитируют нормальный инсулиновый ответ на прием пищи, чем человеческий инсулин короткого действия, что позволяет улучшить контроль гликемии после еды [3, 4, 6], однако из-за короткого периода их активности между приемами пищи больные часто повышают дозу базальных инсулинов, фармакокинетические свойства которых далеки от идеальных. В последнее время разработаны аналоги с пролонгированным действием, позволяющие более точно воспроизводить физиологический профиль базальной активности инсулина. К ним относится инсулин гларгин (лантус) и детемир (левемир).

На сегодняшний день лантус является единственным аналогом инсулина длительного действия, при однократном введении которого обеспечивается базальный контроль в течение 24 ч. Данный препарат производится с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, использующей в качестве продуцирующего организма непатогенный лабораторный штамм *Esherihia coli* (K-12). В молекуле инсулина гларгин аспарагин в 21-м положении А-цепи заменен на глицин, а к С-концу В-цепи в положении 31 и 32 добавлены 2 остатка аргинина. Благодаря этому уменьшилась растворимость препарата при физиологических значениях pH, т. е. в нейтральной среде подкожно-жировой клетчатки. Лантус не требует ресуспензирования непосред-

ственно перед введением. После подкожного введения препарат вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых в дальнейшем происходит высвобождение гексамеров и их диссоциация с образованием димеров и мономеров. Постоянное проникновение димеров и мономеров через мембрану капилляров обеспечивает беспиковый и более длительный профиль активности по сравнению с таковым у НПХ-инсулинов [7].

Вторым на фармацевтическом рынке появился левемир — инсулин детемир, ацилированный аналог инсулина с уникальным механизмом пролонгированного действия [8, 9]. Инсулин детемир растворим в нейтральной среде; его молекулярная структура отличается от структуры человеческого инсулина отсутствием треонина в положении В30 и присоединением к лизину в положении В29 миристиновой кислоты, — жирнокислотного остатка из 14 атомов углерода (C14). Присоединение к молекуле инсулина жирных кислот, способных связываться с альбумином, позволило получить инсулиновый аналог, который остается в растворенном состоянии после инъекции. Таким образом, был устранен один из основных источников вариабельности действия. В основном механизм пролонгированного действия инсулина обусловлен более длительным всасыванием из подкожного депо; обратимое связывание с альбумином в плазме также играет роль в некотором продлении действия, но не такую существенную как замедленное всасывание.

Результаты нескольких зарубежных исследований аналогов инсулина базального действия свидетельствуют об улучшении метаболического контроля (HbA_{1c} , гликемии натощак, индивидуальных колебаний концентрации глюкозы в течение суток), уменьшении количества случаев гипогликемии по сравнению с использованием НПХ-инсулина [10–12].

Задача настоящей работы состояла в оценке действия комбинации ультракороткого инсулина аспарт с детемиром и гларгином по сравнению с традиционным НПХ-инсулином (протафан) при базально-болюсной терапии СД 1-го типа.

Материалы и методы

В данном открытом проспективном исследовании приняли участие 112 больных СД 1-го типа, проживающих в Омской области: 56 мальчиков и 56 девочек, средний возраст $11,9 \pm 3$ года, средняя продолжительность заболевания $4,3 \pm 2,7$ года.

Критерии включения были следующие: возраст от 5 до 17 лет, продолжительность заболевания 12 мес и более, индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 или менее, желание и возможность осуществлять контроль глюкозы с последующей коррекцией дозы

инсулина, пройденный цикл обучения в школе диабета. Всех обследованных поделили на 3 группы. В 1-й группе пациенты с традиционного НПХ-инсулина в режиме интенсивной инсулинотерапии были переведены на гларгин (лантус 100 ЕД/мл; "Санофи-Авентис", Франция) 1 раз в день, который вводился на ночь либо перед ужином; HbA_{1c} на момент включения — 9,3% (8,17–10,7), медиана концентрации глюкозы плазмы крови натощак соответствовала 10,6 ммоль/л (7,5–12,4). Во 2-й группе в качестве болюсного инсулина использовали детемир (левемир 100 ЕД/мл; "Ново Нордиск", Дания) 2 раза в день: утром и на ночь; HbA_{1c} 9,0% (7,7–11,06), глюкоза плазмы крови натощак 9,9 ммоль/л (7,2–12,8). 3-я группа была контрольной, и дети продолжали получать НПХ-инсулин (протафан 100 ЕД/мл; "Ново Нордиск", Дания) 2 раза в день: утром и на ночь; HbA_{1c} составил 10,1% (6,9–11,8), содержание глюкозы плазмы натощак 10,2 ммоль/л (6,9–12,8). В качестве пищевого инсулина во всех случаях использовали ультракороткий аналог аспарт (новорапид 100 ЕД/мл; "Ново Нордиск", Дания).

Для снижения риска гипогликемий при переводе с НПХ-инсулина на лантус начальная доза базальной терапии составляла 80% от общей базальной дозы, применявшейся ребенком до исследования. В группе детемира начальная доза составляла 100% от НПХ-инсулина. В течение начального 14-дневного периода лечения в условиях Областной детской клинической больницы проводили подбор дозы базального инсулина по 8-кратному гликемическому профилю и одновременно обучали пациентов и родителей коррекции дозы инсулина. У 43 больных применялась технология суточного мониторинга глюкозы (CGMS cold, Medtronic Minimed, США). По окончании госпитализации мы стремились добиться целевых значений глюкозы плазмы крови натощак и в течение суток (ISPAD Consensus Guidelines, 2000). Содержание HbA_{1c} (DCA 2000+ фирмы "Bayer", Германия) измеряли при включении в исследование, а также через 12 и 24 нед наблюдения. Состояние углеводного обмена оценивали как компенсацию при HbA_{1c} < 7,5%, субкомпенсацию при HbA_{1c} от 7,6–9,0%, декомпенсацию при HbA_{1c} > 9,1%. Одновременно регистрировали результаты самоконтроля глюкозы крови натощак (глюкометр One Touch® Ultra® фирмы "Джонсон и Джонсон", США) за последние 4 нед до включения в исследование и перед визитами через 12 и 24 нед после его начала. Также фиксировали эпизоды гипогликемии и нежелательные эффекты.

Гипогликемии подразделяли на тяжелые (требовавшие посторонней помощи, введения глюкагона или внутривенно 40% глюкозы), легкие (при концентрации глюкозы менее 4 ммоль/л), проявляющиеся в виде отдельных симптомов. Учитывали количество дневных (с 7 ч до 23 ч 59 мин) и ночных (с 00 ч до 6 ч 59 мин) гипогликемий в группах. Массу тела измеряли при включении в исследование и через 24 нед инсулинотерапии с расчетом ИМТ.

Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических методов исследования, ANOVA, Statistica 6.0. Все показатели указаны в Me (P₁₆–P₈₄). Критерием статистической достоверности служила величина $p < 0,05$.

Результаты

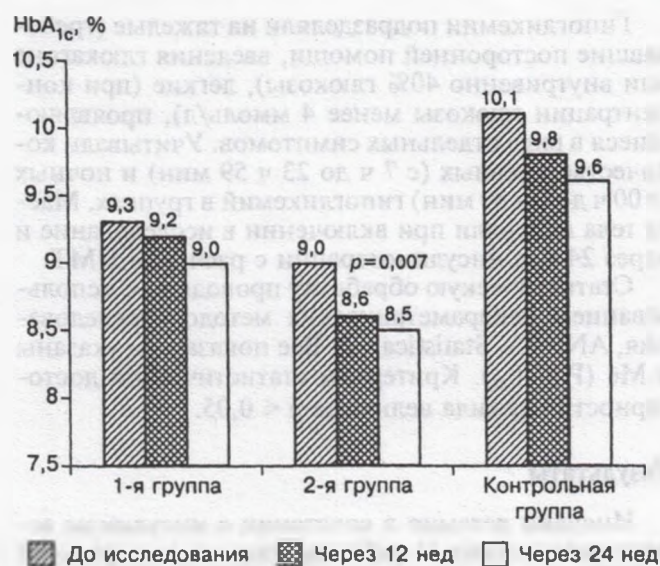
Инсулин детемир в сочетании с инсулином аспарт использовал 41 ребенок, гларгин/аспарт — 43 и НПХ-инсулин/аспарт — 28. 100% пациентов закончили исследование. В 1-й группе, принимавшей гларгин, у 14% пациентов были жалобы на болезненность в месте инъекции, во 2-й группе (терапия детемиром) — местная реакция в виде пятна с зудом и последующей пигментацией возникла у 12%. Нежелательные явления не послужили поводом для отказа от инсулина и окончания исследования, поскольку носили обратимый характер. Исходные характеристики групп по основным позициям существенно не отличались за исключением более частых эпизодов гипогликемии за 4 нед до включения в исследование во 2-й группе (см. таблицу).

Через 12 нед после начала инсулинотерапии средний уровень HbA_{1c} во всех группах имел тенденцию к снижению, но только во 2-й группе к 24-й неделе достиг статистической разницы, снизившись с 9 до 8,5% ($p = 0,007$) (рис. 1).

Концентрация глюкозы плазмы крови натощак у больных 2-й и 1-й групп через 12 и 24 нед после начала исследования была статистически ниже, чем в контрольной, и составила 8,6 и 7,9 ммоль/л соответственно ($p < 0,001$; рис. 2), а в контрольной группе — 9,7 ммоль/л. После 12 нед терапии среднесуточная потребность в базальном инсулине статистически значимо увеличилась в 1-й и контрольной группах — 0,41 ЕД/кг ($p = 0,011$) и 0,49 ЕД/кг ($p = 0,001$) соответственно по сравнению с 0,4 ЕД/кг в начале проекта в контрольной группе и 0,45 ЕД/кг в 1-й. К 24-й неделе во всех группах потребовалось увеличение дозы базального инсулина, в то время как суточная доза пищевого инсулина аспарт стала

Исходные характеристики групп пациентов с СД 1-го типа на момент включения в исследование

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 28)
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,90 (0,77–1,11)	1,05 (0,70–1,31)	1,00 (0,65–1,21)
Доза базального инсулина, ЕД/кг	0,4 (0,32–0,50)	0,54 (0,32–0,75)	0,44 (0,30–0,56)
Доза пищевого инсулина, ЕД/кг	0,50 (0,39–0,61)	0,51 (0,32–0,68)	0,56 (0,39–0,75)
Суммарное количество гипогликемий (число эпизодов за 4 нед)	4 (3,4–12,0)	8 (2,0–20,8)	6 (4,0–12,0)
Число ночных гипогликемий	14 (33)	19 (46)	10 (36)
Число дополнительных инъекций в 6 ч	17 (40)	8 (20)	6 (21)

Рис. 1. Динамика HbA_{1c} в исследуемых группах за 24 нед.

больше только в 1-й группе и составила 0,55 ЕД/кг по сравнению с 0,50 ЕД/кг в начале исследования ($p = 0,004$). В итоге суммарная доза инсулинов статистически значимо изменилась через 12 и 24 нед только во 2-й группе и соответствовала 1,09 и 1,07 ЕД/кг от 1,05 ЕД/кг в начальной точке ($p = 0,008$; рис. 3). В группах, получающих терапию аналогами базальных инсулинов, по истечении 24 нед ни один пациент не имел ранней утренней инъекции инсулина, в то время как в контрольной группе таких детей было 25% (в начале исследования 21%).

Частота случаев гипогликемии во 2-й группе уменьшилась через 12 и 24 нед ($p = 0,01$). Особенно нужно отметить, что эта динамика определилась за счет значительного сокращения эпизодов гипогликемии в ночное время с 46 до 20%. В 1-й группе статистически достоверное сокращение эпизодов гипогликемии произошло к 24-й неделе ($p = 0,034$).

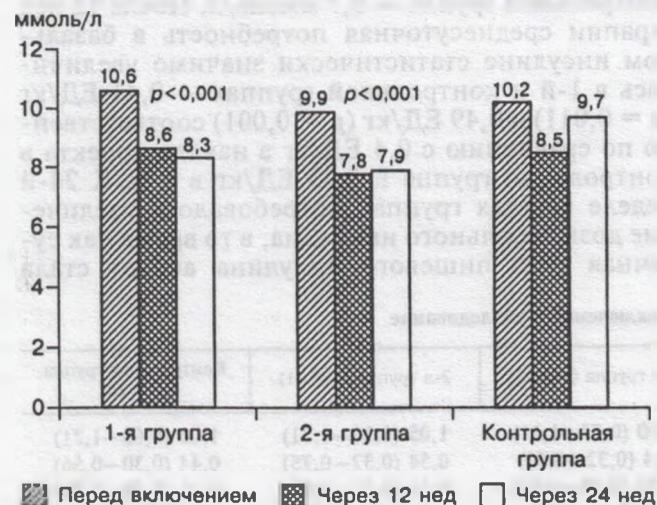


Рис. 2. Динамика показателей концентрации глюкозы плазмы натощак в исследуемых группах за 24 нед наблюдения.

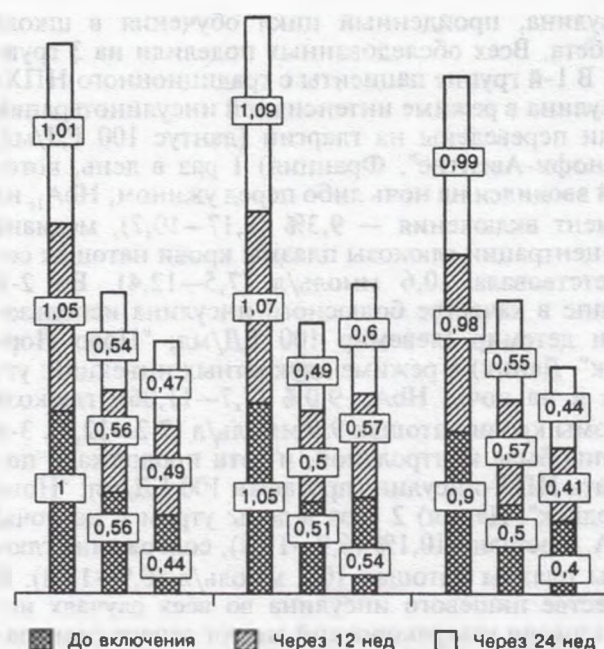


Рис. 3. Изменение потребности в инсулине (в ЕД/кг) в исследуемых группах за 24 нед.

Выводы

1. Комбинация аналогов инсулина детемира и аспарта обеспечивает достоверное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с терапией НПХ-инсулином и гларгином. Аналоги значительно снижают риск гипогликемии с одновременным улучшением качества гликемического контроля. Уменьшение риска гипогликемий связано с беспиковым действием аналогов, а в группе детемира — с низкой вариабельностью всасывания.

2. Понижение уровня глюкозы натощак создает хорошие предпосылки для улучшения контроля гликемии на протяжении остального времени суток. Аналоги инсулинов длительного действия позволяют добиться значительного снижения уровня глюкозы плазмы крови натощак с полным отказом от ранних (в 6 ч) дополнительных инъекций инсулина. У детей, получавших детемир, произошло повышение суточной дозы, в основном за счет увеличения количества базального инсулина. Доза пищевого инсулина претерпела изменения в группе, получающей лечение гларгином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Щербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство для врачей. — М., 2002.
2. Anderson J. et al. // Arch. Intern. Med. — 1997. — Vol. 157. — P. 1249–1255.
3. Barnett A. H. // Diabet. Med. — 2004. — Vol. 21, N 9. — P. 1057.
4. Basrir E. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23/9. — P. 1236–1241.
5. De Leeuw I., Vague P., Selam J. L. // Diabet. Obes. Metab. — 2005. — Vol. 7, N 1. — P. 73–82.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-de-

- pendent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–985.
7. Goldman-Levine J. D., Lee K. W. // Ann. Pharmacother. — 2005. — Vol. 39, N 3. — P. 502–507.
8. Kurtzhals P. // Diabet. Metab. — 2005. — Vol. 31, N 4, Pt 2. — P. 4S25–4S33.
9. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C. et al. // Diabetes. — 2000. — Vol. 49, N 12. — P. 2142–2148.

10. Lindholm A., McEwen J., Riis A. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 801–805.
11. Raskin P., Guthrie R. A., Leiter L. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 583–588.
12. Starke A., Heinemann L., Hohlmann A., Berger M. // Diabet. Med. — 1989. — Vol. 6. — P. 239–244.

Поступила 14.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-08

А. В. Древаль¹, А. Ф. Цыб², О. А. Нечаева¹, И. В. Комердус¹, Б. Я. Дроздовский²,
П. И. Гарбузов², Т. Н. Гусева²

ВЛИЯНИЕ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ КАРБОНАТОМ ЛИТИЯ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт; ²Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

38 больных с диффузным токсическим зобом получили лечение радиоактивным йодом (¹³¹I). Перед проведением радиоiodотерапии (РЙТ) была достигнута медикаментозная компенсация тиреотоксикоза, тиреостатические препараты отменены за 10 дней до введения терапевтической активности ¹³¹I. Прием карбоната лития (КЛ) с момента отмены тиреостатиков успешно предотвращал развитие тиреотоксикоза после их отмены перед назначением терапевтической активности ¹³¹I. Процент больных с тиреотоксикозом снижался через 1,5 мес после проведения РЙТ. Прием КЛ за 10 дней до введения ¹³¹I и 4 дня после него оказывал наиболее существенное влияние на уменьшение объема щитовидной железы. Гипотиреоз развивался быстрее среди больных, не получавших КЛ к 3-му месяцу, но к 6-му месяцу частота различных исходов лечения (гипотиреоз, эутиреоз или тиреотоксикоз) практически не зависела от какой-либо схемы лечения КЛ.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, радиоiodотерапия, тиреотоксикоз, карбонат лития.

Thirty-eight patients with diffuse toxic goiter (Graves' disease) were treated with radioiodine. Before ¹³¹I therapy thyrotoxicosis compensation was achieved by antithyroid medication in all the patients. Antithyroid medication was discontinued 10 days before radioiodine treatment. After its withdrawal, the use of lithium carbonate successfully prevented the development of thyrotoxicosis before ¹³¹I therapy. The administration of the agent caused a reduction in the proportion of patients with thyrotoxicosis 1.5 months after ¹³¹I therapy. Lithium carbonate used 10 days before and 4 days after ¹³¹I therapy exerted the most considerable effect, by reducing the volume of the thyroid gland. By month 3, hypothyroidism more promptly developed in lithium carbonate-untreated patients; by month 6, the rate of different treatment outcomes (hypothyroidism, euthyroidism, or thyrotoxicosis) did not virtually depend on any lithium carbonate treatment regimen.

Key words: diffuse toxic goiter, radioiodine therapy, thyrotoxicosis, lithium carbonate.

В ряде исследований в качестве дополнительного лечения к радиоiodотерапии (РЙТ) рекомендуется назначать карбонат лития (КЛ) [3, 4, 6]. Цель такой комбинированной терапии — уменьшить выраженность симптомов тиреотоксикоза, которые провоцируют отмена тиреостатиков перед назначением радиоiodа ¹³¹I. Кроме того КЛ, блокируя высвобождение йода из тироцитов, увеличивает эффективный период полувыведения ¹³¹I, причем без снижения его захвата, тем самым повышая поглощенную дозу и эффективность РЙТ [5, 7]. Вместе с тем в других исследованиях положительного действия КЛ на эффективность РЙТ не обнаружено [2, 8].

В связи с этим в нашем исследовании оценивалось влияние различных схем приема КЛ на эффективность РЙТ.

Материал и методы

В исследование были включены 38 больных (34 женщины и 4 мужчин) с ранее верифицированным диагнозом диффузный токсический зоб (ДТЗ) и получавших на тот момент тиреостатическую терапию. Все пациенты наблюдались в клинике эндокринологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Общая характеристика больных перед проведением РЙТ на фоне приема тиреостатиков представлена в табл. 1.

Пациенты направлялись на терапию ¹³¹I в отделение радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ РАМН (Обнинск), после которого проводилось динамическое наблюдение и обследование их в клинике терапевтической эндокринологии МОНИКИ.

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

Возраст, годы (M ± m)	Длительность заболевания, мес Me [25; 75]	Пол		Объем щитовидной железы, мл; Me [25; 75]	ТТГ, мкМЕ/мл; Me [25; 75]	с.Т ₄ , пмоль/л; Me [25; 75]
		мужской	женский			
47,6 ± 13,1	48,0 [28,0; 72,0]	4 (10,5%)	34 (89,5%)	28,8 [20,5; 42,0]	0,038 [0,01; 0,5]	17,3 [14,8; 21,6]

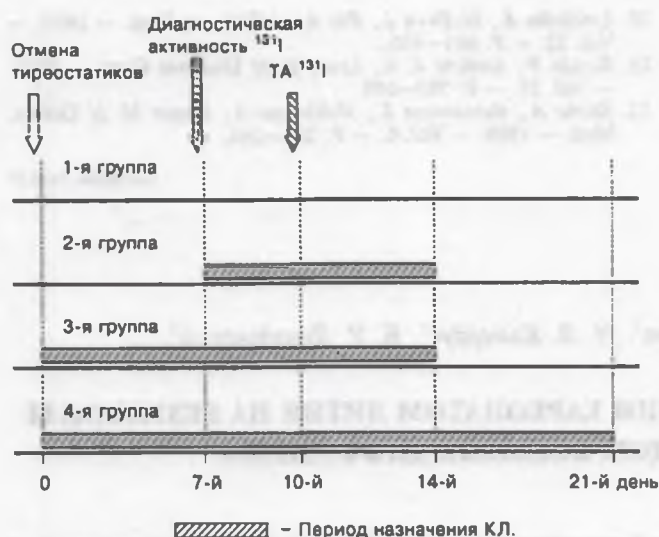


Рис. 1. Группы исследования в зависимости от схемы лечения КЛ.

Большинство (97,4%) больных в качестве тиреостатических препаратов получали мерказолил, 1 пациент — пропилсил. 2 больных были прооперированы ранее по поводу ДТЗ. Тиреотоксикоз тяжелого течения диагностирован у 5 (13%) больных, у остальных 33 (87%) выявлен тиреотоксикоз средней степени тяжести.

Терапевтическую активность (T_A) ^{131}I подсчитывали индивидуально по формуле:

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

в которой V — объем щитовидной железы, C — захват диагностической активности ^{131}I к 24 ч и A_n — коэффициент, который может иметь одно из 4 значений ($A_1 = 0,15$; $A_2 = 0,2$; $A_3 = 0,25$ и $A_4 = 0,3$) и выбирается врачом в зависимости от определенных клинических показателей течения ДТЗ [1].

Вычисленную T_A больной получал в виде раствора Na^{131}I однократно перорально.

Для определения величины захвата ^{131}I щитовидной железой (ЩЖ) больному назначали диагностические количества ^{131}I (600 кБк, или 16,2 мкКи) и измеряли процент его накопления над поверхностью ЩЖ через 2, 4, 24, 48 и 72 ч на радиометре ДСУ 2-1 (СССР, 1980 г.).

Ультразвуковое исследование ЩЖ проводили при помощи аппаратов Aloka SSD 500 или Toshiba

260 А с линейным датчиком 7,5 МГц. Объем ЩЖ (V) рассчитывали по формуле J. Brunn (1981):

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

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

Гормоны крови (ТТГ, сТ_4) исследовали в плазме крови натошак иммунохемилюминесцентным методом набором Abbott (США) на автоматическом анализаторе (Architex, Abbott, США). Нормальные показатели ТТГ — 0,4–4,0 мкМЕ/мл, сТ_4 — 10,3–24,5 пмоль/л.

Статистический анализ данных проводили при помощи программ Statistica 6.0 и Biostat. Использовали критерии Фридмана для множественного сравнения результатов лечения, Крускала—Уоллиса и критерий Дана для множественных сравнений групп. Для сравнения качественных показателей применяли двусторонний вариант критерия Фишера и критерий χ^2 . Данные в тексте представлены в виде $M \pm m$ (где M — среднее арифметическое, m — среднеквадратичное отклонение) или Me [25; 75] (где Me — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Схемы назначения КЛ. Перед РЙТ на фоне приема тиреостатических препаратов была достигнута медикаментозная компенсация тиреотоксикоза у 34,3% и субкомпенсация у 65,7% больных, диагностируемая по уровню ТТГ и сТ_4 . После чего за 10 дней до назначения T_A ^{131}I тиреостатические препараты были отменены. В этот 10-дневный период части пациентов назначили КЛ в качестве средства, потенцирующего эффективность РЙТ (так называемая адъювантная терапия), перорально по 300 мг 3 раза в день. Использовали 3 варианта адъювантной терапии КЛ в зависимости от длительности его приема до и после введения T_A ^{131}I . В результате выделены 4 группы наблюдения: 1-я группа (контрольная) — пациенты, не получавшие КЛ; 2-я — больные, получавшие КЛ 3 дня до введения T_A ^{131}I и 4 дня после него; 3-я группа — КЛ 10 дней до введения T_A ^{131}I и 4 дня после нее; 4-я группа — КЛ 10 дней до назначения T_A ^{131}I и 11 дней после него (рис. 1).

Клиническая эффективность РЙТ с использованием различных схем назначения КЛ. Как указывалось выше, после отмены тиреостатических препаратов

Таблица 2

Клиническая характеристика исследуемых групп

Группа	n	Пол		Возраст, годы ($M \pm m$)	Длительность заболевания, мес; Me [25; 75]	Операции	ЭОП	МА
		мужской	женский					
1-я	12	0	12	47,4 $\pm$ 17,5	49,5 [32,5; 66,0]	2	0	1
2-я	9	1	8	51,1 $\pm$ 8,4	48,0 [13,0; 83,0]	0	2	2
3-я	11	3	8	50,6 $\pm$ 10,9	48,0 [17,0; 108,0]	1	3	2
4-я	6	0	6	37,6 $\pm$ 9,7	40,5 [28,0; 60,0]	0	1	0

Примечание. ЭОП — эндокринная офтальмопатия, МА — мерцательная аритмия.

Таблица 3

Средние значения T_d , медианы удельной T_d и захвата диагностической активности в исследуемых группах

Группа	T_d , мКи	Удельная T_d , мКи/мл	Захват диагностической активности к 24 ч, %
1-я	12,9 ± 4,9	0,41 [0,33; 0,49]	66,5 [55,5; 74,5]
2-я	12,4 ± 5,0	0,38 [0,35; 0,39]	74,9 [59,0; 79,0]
3-я	11,7 ± 4,5	0,39 [0,3; 0,64]	75,0 [31,0; 98,0]
4-я	11,7 ± 3,8	0,32 [0,3; 0,34]	85,0 [73,0; 98,0]

все больные были распределены на 4 группы в зависимости от схемы приема КЛ. В результате 2-я и 3-я группы совпадали по срокам приема КЛ после назначения $T_d^{131}I$, а 3-я и 4-я — по срокам приема КЛ до назначения $T_d^{131}I$ (см. рис. 1). Вместе с тем 2-я группа, с одной стороны, и 3-я и 4-я группы, с другой, различались по срокам приема КЛ по отношению к введению диагностической активности ^{131}I : больные 2-й группы получали КЛ со дня назначения диагностической активности ^{131}I , в то время как больным 3-й и 4-й групп диагностическую активность ^{131}I вводили на фоне приема КЛ.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 2.

Исследуемые группы не различались между собой по возрасту больных ($p = 0,3$) и длительности заболевания ($p = 1,0$; см. табл. 1).

Всем пациентам была введена удельная T_d не менее 0,3 мКи/мл ткани ЩЖ [1] (табл. 3).

При этом не было выявлено различий между группами как по введенной T_d , так и по захвату ^{131}I к 24 ч ($p > 0,05$; см. табл. 3).

До проведения РИТ объем ЩЖ был больше нормальных значений у 31 (81,6%) больного и статистических различий между группами не было ($p = 1,0$; табл. 4).

Статистически значимое ($p = 0,00001$) сокращение объема ЩЖ через 1,5 мес после РИТ наблюдалось только во 2-й группе и составило $49,0 \pm 21,1\%$ (см. табл. 4).

В целом по группам через 1,5 мес после проведения РИТ объем ЩЖ уменьшился у 92% больных.

В течение последующих 1,5 мес объем ЩЖ продолжал сокращаться и через 3 мес был достоверно меньше исходного во всех группах ($p < 0,05$; см. табл. 4). При этом уменьшение объема ЩЖ через 3 мес после проведения РИТ по сравнению с исходным составило в 1-й группе $48,1 \pm 22,0\%$, во

2-й — $54,4 \pm 21,6\%$, в 3-й — $59,1 \pm 18,1\%$ и в 4-й — $66,6 \pm 11,2\%$. Только в 3-й группе к 3-му месяцу после проведения РИТ медиана объема ЩЖ была достоверно меньше, чем к 1,5 мес ($p = 0,001$; см. табл. 4), а также значимо меньше, чем в контрольной ($p = 0,03$; см. табл. 4).

К 6-му месяцу после проведения РИТ объем ЩЖ продолжал сокращаться и по сравнению с исходным был значимо меньше во всех группах ($p = 0,0001$) без различий между группами ($p > 0,05$; см. табл. 4). При этом уменьшение объема ЩЖ к 6-му месяцу составило в 1-й группе $64,9 \pm 16,6\%$, во 2-й — $63,2 \pm 24,4\%$, в 3-й — $70,7 \pm 13,3\%$ и в 4-й — $73,5 \pm 8,5\%$ от исходного объема.

За первые 3 мес максимальное уменьшение объема ЩЖ наблюдалось в 1-й и 2-й группах к 1,5 мес, в последующие 1,5 мес объем сокращался незначительно, в основном в 3-й и 4-й группах. В дальнейшем в период с 3-го месяца по 6-й, в 1-й и 2-й группах объем ЩЖ снизился несколько больше, чем в 3-й и 4-й группах. В то же время по сравнению с исходным объемом ЩЖ ее сокращение к 6-му месяцу сохранялось более выраженным в 3-й и 4-й группах. Если учесть, что механизм действия КЛ направлен на блокирование выведения йода из ЩЖ, полученные данные можно интерпретировать следующим образом. Кратковременный курс лечения КЛ (3 дня до приема $T_d^{131}I$ и 4 дня после — 2-я группа) не позволяет в достаточной степени блокировать выведение ^{131}I из ЩЖ, чтобы обеспечить ее деструкцию в большей степени, чем в группе без назначения КЛ. И только увеличение сроков приема КЛ до 10 дней перед РИТ заметно влияет на результат воздействия ^{131}I , что выражается в большем сокращении объема ЩЖ в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 2-й. При этом продление срока приема КЛ до 11 дней после проведения РИТ (4-я группа) практически не потенцирует повреждающий эффект, полученный за счет увеличения периода приема КЛ до введения $T_d^{131}I$.

Таким образом, результаты наблюдения показали, что для уменьшения объема ЩЖ достаточно КЛ назначить сразу же после отмены тиреостатиков, т. е. за 10 дней до введения ^{131}I , и еще продолжить прием КЛ в течение 4 дней после него.

Уровень ТТГ у большинства (60,5%) больных до проведения РИТ был ниже нормальных значений. После проведения РИТ уровень ТТГ постепенно

Таблица 4

Динамика объема ЩЖ (Ме) у больных ДТЗ в группах с различными схемами приема КЛ до РИТ и после нее

Группа	Объем ЩЖ, мл			
	до РИТ	через 1,5 мес	через 3 мес	через 6 мес
1-я	28,3 [23,3; 35,6]	18,0 [10,8; 32,7]	15,6* [10,8; 32,7]	9,7* [5,8; 16,0]
2-я	35,7 [20,3; 45,0]	15,4* [11,3; 16,8]	14,0* [10,6; 18,0]	9,5* [7,8; 10,5]
3-я	28,4 [17,0; 47,8]	18,6 [12,8; 20,0]	9,0* ** [8,0; 14,3]	7,0* [5,5; 12,2]
4-я	31,9 [28,6; 42,0]	13,6 [12,6; 16,6]	9,8* [8,2; 15,09]	7,7* [7,3; 8,4]

Примечание. * — значимые различия по объему ЩЖ в группах по сравнению с исходным объемом ($p < 0,05$); ** — значимые различия по объему ЩЖ между 1,5 и 3 мес после РИТ ($p < 0,05$); *** — значимые различия по сравнению с 1-й (контрольной) группой.

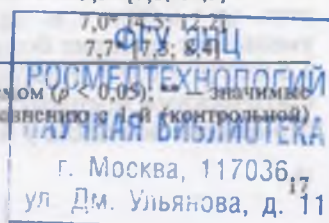


Таблица 5

Уровень с.Т₄ у больных перед проведением РИТ

Группа	с.Т ₄ , пмоль/л (Ме [25; 75])	
	на фоне тиреостатиков	после отмены тиреостатиков
1-я	20,8 [13,1; 23,1]	35,4* [15,9; 58,9]
2-я	15,9 [14,3; 16,8]	23,1* [17,3; 32,4]
3-я	19,05 [15,7; 22,1]	19,6** [10,3; 29,5]
4-я	11,7 [10,7; 16,2]	12,5* [10,6; 16,8]

Примечание. * — значимое различие между уровнем с.Т₄ на фоне приема тиреостатиков и после их отмены ($p < 0,05$); ** — значимое различие с контрольной группой ($p < 0,05$).

увеличивался во всех группах, различий между ними не наблюдалось ($p > 0,05$).

Различий уровня с.Т₄ на фоне приема тиреостатических препаратов между группами не выявлено (табл. 5).

После отмены тиреостатиков с.Т₄ повышался во всех группах, однако достоверное увеличение его уровня наблюдалось в группах, не принимавших КЛ сразу после отмены тиреостатиков (т. е. в 1-й и 2-й; $p < 0,05$; см. табл. 5). В результате на фоне отмены тиреостатических препаратов уровень с.Т₄ в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й и 4-й оказался существенно выше ($p = 0,05$; см. табл. 5). Таким образом, прием КЛ с момента отмены тиреостатиков предотвращает повышение уровня с.Т₄ (декомпенсацию тиреотоксикоза), возникающее после их отмены перед назначением Т₄ ¹³¹I. Через 1,5, 3 и 6 мес после проведения РИТ различий между группами по уровню с.Т₄ не выявлено ($p > 0,05$).

Для того чтобы оценить возможное влияние приема КЛ на результаты РИТ тиреотоксикоза больные в каждой из групп были распределены на 3 подгруппы в зависимости от функции ЩЖ после проведения РИТ:

1) больные в состоянии тиреотоксикоза (как компенсированном на фоне приема тиреостатиков, так и с легким тиреотоксикозом);

2) больные в состоянии эутиреоза (для достижения нормальной функции ЩЖ не требовалось назначения какой-либо терапии);

3) больные в состоянии гипотиреоза (как компенсированном на фоне приема заместительной терапии, так и некомпенсированном — впервые выявленном).

Результаты лечения к 1,5, 3 и 6 мес после проведения РИТ отражены на рис. 2.

Как показано на рис. 2, а, через 1,5 мес после проведения РИТ больные с тиреотоксикозом были во всех группах. Несмотря на то что большая доля таких пациентов (58,3%) оказалась в 1-й группе, значимых различий между группами не наблюдалось ($p > 0,05$), т. е. применение КЛ несколько уменьшает процент больных с тиреотоксикозом к 1,5 мес ($p > 0,05$). Необходимость в лечении тиреостатическими препаратами для компенсации тиреотоксикоза возникла у 45,5% пациентов 1-й, 2-й и

4-й групп, в остальных случаях было достаточно назначения аденоблокаторов.

К 3-му месяцу после проведения РИТ во всех группах уменьшалось количество больных, находящихся в состоянии тиреотоксикоза (см. рис. 2, б).

К этому времени процент пациентов с тиреотоксикозом сохранялся без изменений во 2-й и 4-й группах (см. рис. 2, б). В остальных группах доля таких больных сократилась как минимум в 2 раза по сравнению с показателем через 1,5 мес. Особенно это заметно среди больных 1-й группы, где процент больных с тиреотоксикозом сократился почти в 6 раз ($p = 0,08$). В целом эти изменения статистически не значимы ($p > 0,05$ во всех группах). Процент больных в состоянии эутиреоза уменьшился

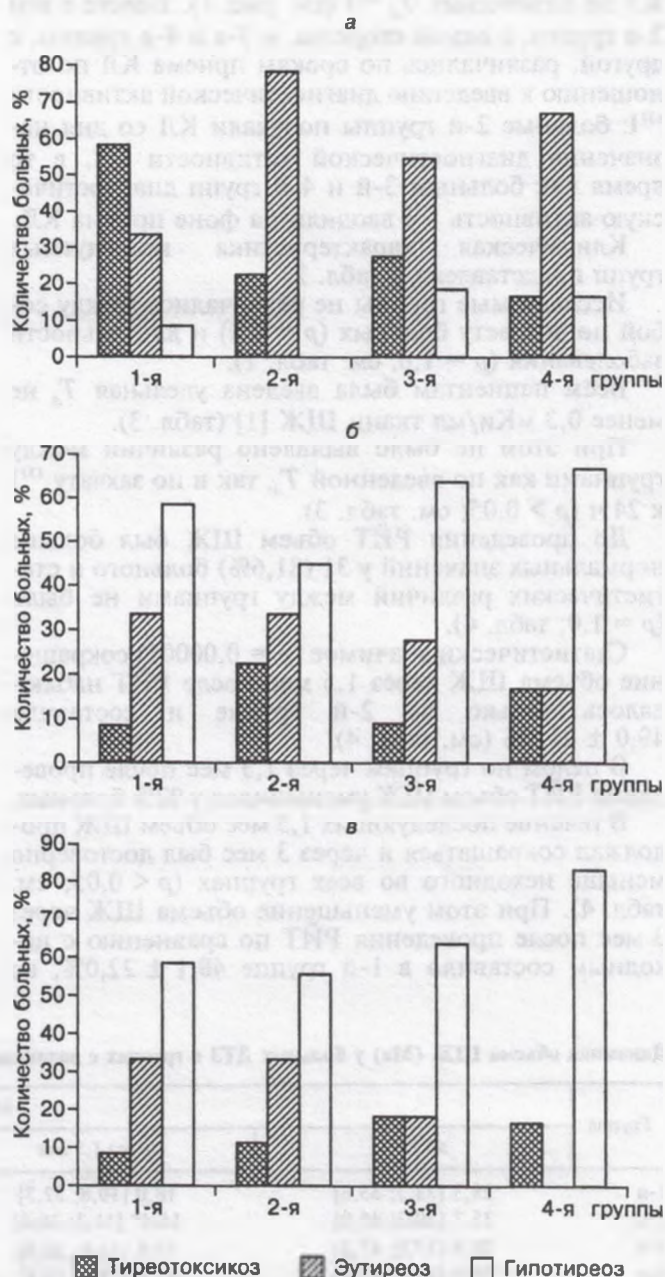


Рис. 2. Соотношение больных с тиреотоксикозом, эутиреозом и гипотиреозом в группах через 1,5 мес (а), 3 мес (б) и 6 мес (в) после проведения РИТ.

более чем в 2 раза по сравнению с 1,5 мес во всех группах за счет повышения числа пациентов с гипотиреозом (см. рис. 2, б). Статистически значимое увеличение процента больных в состоянии гипотиреоза к 3-му месяцу по сравнению с 1,5 мес наблюдалось лишь в 1-й группе ($p = 0,02$; во 2-й и 4-й группах $p = 0,08$, а в 3-й $p = 0,2$). Различий между группами в это время не наблюдалось ($p > 0,05$).

К 6-му месяцу после проведения РЙТ в 1-й группе соотношение больных с тиреотоксикозом, эутиреозом и гипотиреозом не изменилось по сравнению с показателями к 3-му месяцу (см. рис. 2, б, в). В остальных группах произошли статистически незначимые изменения в распределении пациентов в подгруппах (см. рис. 2, в). По соотношению больных с различной функцией ЩЖ были схожи между собой 1-я и 2-я группы, а также 3-я и 4-я ($p > 0,05$; см. рис. 2, в). В последних двух группах процент больных с гипотиреозом был больше, а с эутиреозом меньше, чем в первых двух ($p > 0,05$). В то же время в 3-й и 4-й группах процент больных с тиреотоксикозом был незначимо выше, чем в 1-й и 2-й группах ($p > 0,05$).

Итак, назначение адъювантной терапии КЛ даже на короткий период приводит к уменьшению процента больных в состоянии тиреотоксикоза через 1,5 мес после проведения РЙТ. При этом к 3-му месяцу гипотиреоз развивался быстрее среди больных, не получавших КЛ. Вместе с тем, к 6-му месяцу после проведения РЙТ частота различных исходов лечения (гипотиреоз, эутиреоз или тиреотоксикоз) практически не зависела от какой-либо схемы лечения КЛ.

Выводы

1. Прием КЛ с момента отмены тиреостатиков (за 10 дней до проведения РЙТ) успешно предотвращает развитие тиреотоксикоза после их отмены перед назначением T_A^{131I} .

2. Назначение адъювантной терапии КЛ приводит к уменьшению процента больных в состоянии тиреотоксикоза через 1,5 мес после проведения РЙТ.

3. Схема приема КЛ после отмены терапии тиреостатиками за 10 дней до введения ^{131}I и 4 дня после него оказывает наиболее существенное влияние на уменьшение объема ШЖ.

4. Гипотиреоз развивался быстрее (к 3-му месяцу) среди больных, не получавших КЛ, но к 6-му месяцу частота различных исходов лечения (гипотиреоз, эутиреоз или тиреотоксикоз) практически не зависела от какой-либо схемы лечения КЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Древаль А. В., Цыб А. Ф., Нечаева О. А. и др. // Пробл. эндокринол. — 2007. — № 2. — С. 41–43.
2. Bal C. S., Kumar A., Pandey R. M. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 1153–1154.
3. Bogazzi F., Bartalena L. B., Campomori A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 10. — P. 4490–4495.
4. Hoogenberg K., Beentjes J. A. M., Piers D. A. // Ann. Intern. Med. — 1998. — Vol. 129, N 8. — P. 670.
5. Koong S. S., Reynolds J. C., Movius E. G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 912–916.
6. Murphy E., Bassett J. H. D., Frank J., Meeran K. // Endocrine Abstracts: 21-st Joint Meeting of the British Endocrine Societies. — 2002. — P. 303.
7. Temple R., Berman M., Robbins J., Wolff J. // J. Clin. Invest. — 1972. — Vol. 51. — P. 2746–2756.
8. Vanucci G., Mannavola D., Cerutti N. et al. // European Thyroid Association Annual Meeting. — Edinburgh, 2003. — P. 15.

Поступила 22.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-006.6-089.168-037-07

В. Э. Ванушко, Н. С. Кузнецов, К. В. Ланцаков

ПРОГНОЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Целью исследования было определить влияние различных факторов на прогноз хирургического лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы (РЩЖ). Изучены отдаленные результаты хирургического лечения 266 больных с дифференцированными формами РЩЖ, оперированных в хирургическом отделении ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий в период с 2000 по 2003 г.

Для решения поставленной цели были выделены следующие факторы, которые, согласно данным литературы, могут оказывать влияние на прогноз хирургического лечения дифференцированных форм РЩЖ: пол, возраст, морфологические характеристики и размер опухоли, объем и методика оперативного вмешательства, наличие метастазов, послеоперационная терапия радиоактивным йодом и супрессивная терапия препаратами левотироксина ($L-T_4$).

В результате проведенной работы установлены наиболее значимые факторы, достоверно влияющие на прогноз хирургического лечения дифференцированных форм РЩЖ. Показана высокая вероятность наличия метастазов в неизмененных по данным дооперационного УЗИ лимфоузлах VI уровня шеи. Разработан оптимальный алгоритм лечения пациентов с дифференцированными формами РЩЖ — тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов VI уровня шеи в комплексе с терапией радиоактивным йодом и супрессивной терапией препаратами $L-T_4$.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, прогноз, тиреоидэктомия, метастазы, УЗИ

The purpose of the study was to determine the influence of various factors on the prediction of surgical treatment for differentiated thyroid carcinoma (TC). The long-term results of surgical treatment were studied in 266 patients with differentiated forms of TC who had been operated on at the Surgical Department of the Endocrinology Research Center in 2000–2003. To solve the put problem, the authors identified the following factors that may influence the prediction of surgical treatment for differentiated TC forms, as shown by the data available in the literature; these included gender, age, the morphological characteristics and size of a tumor, the scope and procedure of surgical intervention, the presence of metastases, postoperative radioactive iodine therapy, and suppressive

levothyroxine therapy. The investigation established the most important factors significantly influencing the prediction of surgical treatment for differentiated TC forms. It showed the high probability of metastases being in the cervical VI lymph nodes unchanged, as evidenced by preoperative ultrasound study. The optimal algorithm was developed for the treatment of patients with differentiated TC forms - thyroidectomy, by removing fat and lymph nodes of the VI-level neck in combination with radioactive iodine therapy and suppressive L-T₄ therapy.

Key words: thyroid cancer, prediction, thyroidectomy, metastases, ultrasound study.

За последние 20 лет отмечено повышение заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) почти на 28% при одновременном снижении смертности более чем на 23%. Причины такого явления достаточным образом не изучены. Наиболее вероятно, это связано с широким внедрением в клиническую практику прицельной тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ), позволившей значительно эффективнее выявлять ранние стадии заболевания, при которых прогноз хирургического лечения в комплексе с терапией радиоактивным йодом наиболее благоприятен [4, 12, 14, 18, 20].

Если ТПБ единодушно признана "золотым стандартом" в диагностике опухолей ЩЖ, то детали лечебной тактики при дифференцированном РЩЖ остаются предметом дискуссии. В настоящее время не существует единого мнения [1, 2, 4, 13—15, 18, 22] по следующим вопросам: выбор оптимального объема операции при РЩЖ (тиреоидэктомия или органосохраняющие операции); показания к вмешательству на лимфоузлах шеи; роль послеоперационной терапии радиоактивным йодом; принципы длительной супрессивной терапии; протокол наблюдения за пациентом (набор и кратность контрольных исследований, продолжительность диспансерного учета).

Несмотря на оптимистичные показатели выживаемости, риск рецидива заболевания существует в течение многих десятилетий. Наблюдение пациентов и изучение отдаленных результатов лечения РЩЖ необходимо в сроки от 10 до 30 лет и более, что продиктовано достаточно медленным развитием заболевания. Адекватное наблюдение должно осуществляться с применением современных диагностических возможностей и привлечением различных специалистов — эндокринологов, хирургов, онкологов, радиологов [1, 2, 14, 15, 18].

Материалы и методы

Были изучены отдаленные результаты лечения 266 больных с дифференцированными формами РЩЖ, оперированных в хирургическом отделении ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий в период с 2000 по 2003 г. Цель исследования — определение влияния различных факторов на прогноз хирургического лечения дифференцированных форм РЩЖ. Среди обследованных больных было 240 (90,2%) женщин и 26 (9,8%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 12,8$ года.

По морфологическим формам РЩЖ больные распределились следующим образом: папиллярный РЩЖ — 145 (54,5%) человек, фолликулярный РЩЖ — 106 (39,8%), сочетание папиллярного и фолликулярного РЩЖ — 15 (5,7%).

До операции по данным ТПБ в 94 (35,3%) наблюдениях поставлен диагноз РЩЖ, в 49 (18,4%)

— новообразование ЩЖ (НОЩЖ, "фолликулярная неоплазия"). В 123 (46,3%) случаях до операции был поставлен диагноз доброкачественных заболеваний ЩЖ: в 16 наблюдениях — аденома ЩЖ; в 83 наблюдениях — узловой коллоидный зоб (УКЗ), в 9 — диффузный токсический зоб (ДТЗ), в 4 — хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), в 11 — сочетанные заболевания.

Показания к оперативному лечению при доброкачественных результатах ТПБ складывались на основании большого объема ЩЖ с объективными признаками компрессии окружающих органов при УКЗ и ХАИТ, а также неэффективности консервативной терапии при ДТЗ.

По объему оперативного вмешательства больных разделили следующим образом: в 187 (70,3%) наблюдениях выполнена тиреоидэктомия, в 38 (14,3%) — гемитиреоидэктомия и в 41 (15,4%) — органосохраняющие операции (субтотальная или частичная резекция ЩЖ). Зависимость объема оперативного вмешательства от дооперационного диагноза приведена в таблице.

Была установлена следующая градация размеров первичного очага: микрофокус — опухоль менее 0,5 см; от 0,5 до 2 см (соответствует в TNM-протоколе стадии T₁), от 2 до 4 см (соответствует стадии T₂) и более 4 см (соответствует стадиям T₃ и T₄). Как указано выше, среди изученных 266 больных стадия T₄ не выявлена. Микрофокусы опухоли обнаружены в 59 (22,2%) наблюдениях, опухоли размером от 0,5 до 2 см — в 164 (61,7%), от 2 до 4 см — в 34 (12,8%) и более 4 см — в 9 (3,3%). Инвазивный рост опухоли выявлен в 216 (81,2%) случаях, экспансивный рост — в 19 (7,1%), мультифокальность — в 45 (16,9%).

До операции метастазы в регионарные лимфоузлы обнаружены у 19 (7,1%) пациентов: N1a — в 8 наблюдениях, N1b — в 11. Операции на лимфатических коллекторах шеи выполнены 54 (20,3%) больным: в 19 наблюдениях на основании предоперационной диагностики и в 35 случаях превентивно удалены лимфоузлы VI уровня шеи.

Кратность наблюдения и контрольного обследования пациентов составила каждые 3 мес в течение первого года после операции и каждые 6 мес в течение последующих лет. Максимальный срок наблюдения — 4 года, минимальный — 1 год. Средний срок наблюдения составил $2,6 \pm 1,1$ года. У 21 (7,9%) из 266 обследованных пациентов возникли рецидивы РЩЖ: у 12 (4,5%) — местный рецидив и у 9 (3,4%) — метастазы в регионарные лимфоузлы. Летальных исходов в анализируемой группе пациентов не было. Диагноз рецидива РЩЖ устанавливали на основании результатов УЗИ и прицельной ТПБ.

Зависимость объема оперативного вмешательства от дооперационного диагноза

Дооперационный диагноз	Объем операции						Всего
	ОС		ГТ		Т		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Не РЩЖ	23	18,7	21	17,1	79	64,2	123
РЩЖ	11	11,7	13	13,8	70	74,5	94
НОЩЖ	7	14,3	4	8,2	38	77,6	49
Итого...	41	15,4	38	14,3	187	70,3	266 (100%)

Примечание. ОС — органосохраняющие операции, Г — гемитиреоидэктомия, Т — тиреоидэктомия.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы SPSS for Windows 11.5 (SPSS inc., США). Использовали критерий Манна—Уитни для сравнения независимых выборок, тест Вилкоксона для сравнения связанных выборок, расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли тест Крускала—Уоллиса. Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 и двусторонний точный критерий Фишера. С целью выявления прогностических факторов применяли логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, отношения шансов (ОШ), индивидуальных показателей риска и расчет 95% доверительного интервала (95% ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Были выделены следующие факторы, которые, согласно данным литературы [1, 2, 14, 15, 18], могут оказывать влияние на прогноз хирургического лечения РЩЖ: пол, возраст, дооперационный диагноз, морфологические характеристики и размер опухоли, объем и методика оперативного вмешательства, наличие метастазов, послеоперационная супрессивная терапия препаратами левотироксина ($L-T_4$), послеоперационная терапия радиоактивным йодом.

Пол и возраст. Частота рецидивов РЩЖ среди мужчин составила 4 (15,4%) наблюдения, среди женщин — 17 (7,1%); ОШ "мужчины/женщины" для рецидива РЩЖ составило 2,4 (95% ДИ 0,74—7,71; $p = 0,14$). Таким образом, риск рецидива РЩЖ выше у мужчин, хотя различия между группами мужчин и женщин статистически незначимы, что, по всей видимости, связано с малым числом наблюдений. Полученные результаты совпадают с мнением исследователей, считающих, что прогноз менее благоприятен у мужчин в отличие от женщин, но эти различия незначительны. Так, было установлено, что пол является практически независимым фактором, не влияющим на выживание [3, 7].

Проанализирована зависимость частоты рецидивов от возраста пациента на момент операции. В группе рецидива средний возраст больных соста-

вил $38,9 \pm 14,1$ года, в группе без рецидива — $46,3 \pm 12,6$ года. Различия в группах статистически достоверны ($p = 0,01$).

Для оценки вероятности развития рецидива РЩЖ в зависимости от возраста использовали метод бинарной логистической регрессии. Согласно рассчитанному уравнению регрессии, вероятность наступления рецидива РЩЖ в течение среднего срока наблюдения ($2,6 \pm 1,1$ года) равна:

$$p = 1/(1 + e^z),$$

где $z = 0,543 - 0,045 \cdot \text{возраст}$.

Например, для пациента 30 лет прогнозируемая вероятность рецидива РЩЖ составляет 13,1%, для больного 60 лет — 3,8%.

Наибольшая частота рецидивов отмечена в возрасте моложе 40 лет, что совпадает с данными литературы. Этот факт можно объяснить большей предполагаемой продолжительностью жизни, на протяжении которой успевает развиваться рецидив медленно прогрессирующей опухоли. Пациенты старших возрастных групп просто не доживают до рецидива по причинам, не связанным с РЩЖ. Мы разделяем мнение исследователей [9, 13, 16, 18, 23, 24], что полученные результаты являются серьезным аргументом в пользу максимально радикального хирургического лечения пациентов указанных возрастных групп, особенно детей и молодых людей. Эта позиция значительным образом ограничивает возможности применения органосохраняющих операций при дифференцированном РЩЖ.

Дооперационный диагноз. Частота рецидивов РЩЖ в группе пациентов, где до операции был поставлен диагноз доброкачественных заболеваний ЩЖ (не рак), составила 13 (10,6%) наблюдений, в группе пациентов, где был поставлен диагноз РЩЖ — 8 (8,5%). В группе пациентов с НОЩЖ рецидивов РЩЖ не выявлено.

При анализе влияния дооперационного диагноза на частоту рецидивов РЩЖ в группу больных с дооперационным диагнозом РЩЖ были включены пациенты как с диагнозом РЩЖ, так и с диагнозом НОЩЖ. Было выявлено, что у больных, которым диагноз РЩЖ до операции не был поставлен, риск развития рецидива выше, чем у пациентов, которым диагноз РЩЖ верифицировали до операции. ОШ РЩЖ/не РЩЖ составило 2,0 (95% ДИ 0,80—4,98; $p = 0,10$), относительный риск (ОР) рецидива РЩЖ в группе больных, которым диагноз РЩЖ до операции не был поставлен, составил 1,9 (95% ДИ 0,81—4,41; $p = 0,10$). Таким образом, выявлена тенденция к увеличению числа рецидивов РЩЖ в указанной группе, хотя различия не были статистически значимыми. Кроме этого, по результатам исследования было установлено отсутствие корреляции дооперационного диагноза с объемом проведенного оперативного вмешательства ($r = 0,119$, $p = 0,052$).

Морфологическая форма опухоли. Частота рецидивов папиллярной аденокарциномы составила 17 (11,7%) наблюдений, фолликулярной — 3 (2,8%) и сочетанных форм — 1 (6,7%).

В результате проведенной работы не выявлено зависимости частоты рецидивов РЩЖ от морфо-

логической формы опухоли (t Гудмена—Крускала = 0,021, $p = 0,003$; коэффициент неопределенности = 0,016, $p = 0,024$).

Размер первичного очага. По данным литературы при микрофокусах опухолей вероятность рецидива заболевания близка к нулю [14, 22, 23]. В нашей работе получены аналогичные результаты. При размере первичного очага менее 0,5 см рецидивов РЩЖ не выявлено. Частота рецидивов РЩЖ при размере первичного очага от 0,5 до 2 см составила 10 (6,1%) наблюдений, от 2 до 4 см — 9 (26,5%), более 4 см — 2 (22,2%).

Группы пациентов с рецидивом РЩЖ и без рецидива статистически значимо различались по размеру первичного очага (медиана в группе рецидива составила 3 см, в группе без рецидива — 2 см; $p = 0,0009$). При этом корреляция между размером первичного очага и рецидивом РЩЖ практически отсутствовала ($r = 0,27$, $p = 0,0007$). Полученные результаты совпадают с данными литературы, в соответствии с которыми максимальная частота рецидивов отмечена при опухолях диаметром более 3 см [14].

Характер роста опухоли. При наличии инвазивного роста опухоли рецидивы РЩЖ были обнаружены в 21 (9,7%) наблюдении. В группе больных с неинвазивными (минимально-инвазивными) формами опухолей рецидивов РЩЖ не выявлено. Различия между группами были статистически значимы ($p = 0,01$). ОР безрецидивного течения для больных с инвазивными опухолями = 0,9 (95% ДИ 0,86—0,94; $p = 0,01$).

При наличии экспансивного роста опухоли (выход за пределы капсулы ЩЖ) рецидивы РЩЖ выявлены в 4 (21,1%) наблюдениях, при отсутствии экспансивного роста — в 17 (6,9%). ОШ с экспансией/без экспансии составило 3,6 (95% ДИ 1,08—12,07; $p = 0,049$). ОР рецидива РЩЖ у больных с экспансивным ростом опухоли составил 3,1 (95% ДИ 1,14—8,18; $p = 0,049$). В группе больных с экспансивным ростом опухоли риск развития рецидива РЩЖ был статистически значимо выше. По данным литературы вероятность рецидива в 2 раза выше при инвазивном и экспансивном характере роста, в отличие от инкапсулированных опухолей [8, 14].

При наличии мультифокального роста опухоли рецидивы РЩЖ выявлены в 4 (8,9%) наблюдениях, при солитарных опухолях — в 17 (7,7%). ОШ мультифокальная опухоль/солитарная опухоль составило 1,2 (95% ДИ 0,38—3,66; $p = 0,49$). ОР рецидива РЩЖ у больных с мультифокальным ростом опухоли составил 1,2 (95% ДИ 0,41—3,27; $p = 0,49$). Различия между группами были статистически не достоверны, что связано с ограниченным числом наблюдений.

Объем оперативного вмешательства. По результатам нашего исследования в группе больных после органосохраняющих операций частота рецидивов РЩЖ составила 12 (29,3%) наблюдений, в группе пациентов после гемитиреоидэктомии — 3 (7,9%) и в группе больных после тиреоидэктомии — 6 (3,2%).

Частота рецидивов РЩЖ в группе пациентов после органосохраняющих операций была статисти-

чески значимо выше, чем в группе больных после гемитиреоидэктомии ($p = 0,016$) и в группе пациентов после тиреоидэктомии ($p = 0,0002$). Частота рецидивов РЩЖ между группами больных после гемитиреоидэктомии и после тиреоидэктомии достоверно не различалась ($p = 0,18$), что, вероятно, было обусловлено малым числом больных и небольшим сроком наблюдения.

ОР рецидива РЩЖ после органосохраняющих операций = 7,3 (95% ДИ 3,29—16,25; $p = 0,0004$), ОР рецидива РЩЖ после гемитиреоидэктомии = 1,0 (95% ДИ 0,31—3,23; $p = 0,60$), ОР рецидива РЩЖ после тиреоидэктомии = 0,2 (95% ДИ 0,07—0,42; $p = 0,0005$).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, показатели относительного риска рецидива РЩЖ после гемитиреоидэктомии превысили таковые в группе после тиреоидэктомии практически в 5 раз. Полученные результаты совпадают с данными других исследователей, в работах которых было установлено, что наилучшие отдаленные результаты хирургического лечения РЩЖ отмечены именно после тиреоидэктомии, в том числе у детей и пациентов с низким риском летальности и рецидива [5, 10, 11, 13, 16—18, 21, 25].

Метастазы. Вмешательства на лимфатических узлах шеи выполнены 54 пациентам. При гистологическом исследовании метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены в 28 (51,9%) наблюдениях; N1a — у 17 (31,5%) больных, N1b — у 11 (20,4%). Метастазы обнаружены во всех 19 случаях их дооперационной верификации и в 9 (25,7%) из 35 случаев превентивного удаления лимфоузлов VI уровня шеи — центральной лимфаденэктомии (ЦЛАЭ). Для наличия метастазов ОШ ЦЛАЭ да/ЦЛАЭ нет составило 14,4 (95% ДИ 3,65—56,94; $p = 0,0005$). ОР наличия метастазов у больных, которым выполнена превентивная ЦЛАЭ, составил 11,0 (95% ДИ 3,14—38,37; $p = 0,0005$). Полученные результаты совпадают с сообщениями E. L. Mazzaferri (1993) о высокой частоте регионарных метастазов у пациентов с папиллярным и фолликулярным РЩЖ [13]. В указанной работе метастазы в шейные лимфоузлы были выявлены в 36 и 17% наблюдений папиллярной и фолликулярной аденокарциномы соответственно.

Послеоперационная супрессивная терапия. Послеоперационную супрессивную терапию препаратами L-T₄ получали 216 (81,2%) пациентов. В 50 (18,8%) наблюдениях терапию препаратами L-T₄ проводили в заместительной дозе. Было установлено, что из 216 пациентов с супрессивной терапией рецидивы РЩЖ выявлены в 7 (3,2%) наблюдениях. В группе из 50 пациентов без супрессивной терапии рецидив РЩЖ выявлен у 14 (28,0%). Различия показателей статистически достоверны ($p = 0,0006$).

Для рецидива РЩЖ ОШ без супрессии/с супрессией составило 11,6 (95% ДИ 4,38—30,75; $p = 0,0006$). ОР рецидива РЩЖ у больных, не получавших супрессивную терапию, составил 8,6 (95% ДИ 3,68—20,29; $p = 0,0006$).

Таким образом, риск рецидива РЩЖ достоверно выше у пациентов, не получавших супрессив-

ную терапию. Аналогичные результаты получены в исследовании Р. Pujol и соавт. — при постоянно подавляемом ТТГ, удерживаемом на уровне не более 0,05 мЕд/л, отмечены лучшие показатели выживаемости, чем при уровне ТТГ более 1 мЕд/л [19]. D. S. Cooper и соавт. сообщили, что при изучении отдаленных результатов лечения 617 пациентов с дифференцированным РЩЖ подавление уровня ТТГ улучшило отдаленные результаты терапии и снизило летальность в группе больных с III и IV стадиями РЩЖ с высоким риском рецидива [6]. Эти данные подтверждают концепцию, что супрессивная терапия препаратами L-T₄ может предотвращать прогрессию болезни.

Послеоперационная терапия радиоактивным йодом. Из 266 пациентов послеоперационная терапия радиоактивным йодом проведена 52 (19,5%) больным. У 4 (7,7%) пациентов по результатам скинтиграфии всего тела с ¹³¹I очагов накопления РФП не отмечено. В 48 (92,3%) наблюдениях обнаружены очаги накопления РФП на шее, в проекции ложа ЩЖ, перстневидного хряща, яремной вырезки. Данных за наличие отдаленных метастазов не получено. У всех 52 больных, которым была проведена послеоперационная терапия радиоактивным йодом, рецидивов заболевания в анализируемые сроки наблюдения не выявлено. Пациенты находятся под динамическим наблюдением с обязательным изучением уровня сывороточного тиреоглобулина крови.

Выводы

1. Наиболее значимые факторы, достоверно влияющие на прогноз хирургического лечения дифференцированных форм РЩЖ: возраст, размеры первичного очага, характер роста опухоли (инвазия, экспансия), объем оперативного вмешательства, наличие метастазов, послеоперационная терапия радиоактивным йодом и супрессивная терапия препаратами L-T₄.

2. Вероятность выявления метастазов в неизмененных по данным дооперационного УЗИ лимфоузлах VI уровня шеи достаточно высока и составляет около 25%.

3. Оптимальным объемом оперативного вмешательства при дифференцированных формах РЩЖ, независимо от влияния других факторов, является тиреоидэктомия с обязательным удалением клетчатки и лимфоузлов VI уровня шеи.

4. Для уничтожения остаточной тиреоидной ткани после тиреоидэктомии показана терапия радиоактивным йодом, а с целью эффективного выявления возможных отдаленных метастазов — скинтиграфия всего тела с ¹³¹I. Основным условием для проведения указанных методов является полное удаление ЩЖ.

5. Тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов VI уровня шеи в комплексе с терапией радиоактивным йодом и супрессивной терапией препаратами L-T₄ позволяет свести до минимума вероятность рецидива дифференцированного РЩЖ, осуществлять адекватное наблюдение за больными с использованием скинтиграфии всего тела с ¹³¹I и изучением уровня тиреоглобулина сыворотки крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. AAACE/AME Task Force on Thyroid Nodules // *Endocr. Pract.* — 2006. — Vol. 12. — P. 63–102.
2. Byar D. P., Green S. B., Dor P. et al. // *Eur. J. Cancer.* — 1979. — Vol. 15, N 8. — P. 1033–1041.
3. Cady B., Hay I. D., Shaha A. R. et al. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 964–966.
4. Castro M. R., Gharib H. // *Postgrad. Med.* — 2000. — Vol. 107, N 1. — P. 113–124.
5. Chao T. C., Jeng L. B., Lin J. D. et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998. — Vol. 118, N 6. — P. 896–899.
6. Cooper D. S., Specker B., Ho M. et al. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 8, N 9. — P. 737–744.
7. DeGroot L. J., Kaplan E. L., Straus F. H. et al. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 1. — P. 123–130.
8. Emerick G. T., Duh Q.-Y., Siperstein A. E. et al. // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72, N 11. — P. 3287–3295.
9. Gilliland F. D., Hunt W. C., Morris D. M. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 3. — P. 564–573.
10. Hay I. D., Grant C. S., Taylor W. F. et al. // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102, N 6. — P. 1088–1095.
11. Hay I. D., Grant C. S., Bergstralh E. J. et al. // *Surgery.* — 1998. — Vol. 124, N 6. — P. 958–966.
12. Kosary C. L., Ries L. A. G., Miller B. A. et al. SEER Cancer Statistic Review, 1973–1992: Tables and Graphs. Bethesda, National Cancer Institute, NIH Pub. 1995. — N 96. — P. 2789.
13. Mazzaferri E. L. // *Endocrine Tumors* / Eds E. L. Mazzaferri, N. Samaan. — Cambridge, 1993. — P. 278–333.
14. Mazzaferri E. L., Jhiang S. M. // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97, N 5. — P. 418–428.
15. Mazzaferri E. L. // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 5. — P. 421–427.
16. Miccoli P., Antonelli A., Spinelli C. et al. // *Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 133, N 1. — P. 89–93.
17. Newman K. D., Black T., Heller G. et al. // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 227, N 4. — P. 533–541.
18. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 154. — P. 787–803.
19. Pujol P., Daures J. P., Nsakala N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4318–4323.
20. Ron E., Lubin J. H., Shore R. E. et al. // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 141, N 3. — P. 259–277.
21. Schlumberger M. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338, N 5. — P. 297–306.
22. Shaha A. R., Loree T. R., Shah J. P. // *Surgery.* — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 1131–1138.
23. Sherman S. I., Brierley J. D., Sperling M. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1012–1021.
24. Tsang T. W., Brierley J. D., Simpson W. J. et al. // *Cancer.* — 1998. — Vol. 82, N 2. — P. 375–388.
25. Udelsman R., Lakatos E., Ladenson P. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 1. — P. 88–93.

Поступила 02.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.441-008.61-053.2-085.357-015.156]-078.33

А. В. Кияев¹, Л. И. Савельев², Л. Ю. Герасимова¹, С. В. Цвиренко²

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ПРИ ОТМЕНЕ АНТИТИРЕОИДНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ

¹Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, ²ГОУ ВПО Минздрава РФ Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Перспективным критерием отмены консервативной антигипертиреозной терапии является определение антител к рецептору тиреотропного гормона (АТрТТГ), однако подобные исследования среди детей крайне ограничены. Цель данной работы — установить прогностическую ценность определения АТрТТГ (ТБИ) при отмене антигипертиреозной терапии болезни Грейвса (БГ) у детей. На момент отмены терапии у 15 из 31 ребенка уровень АТрТТГ был выше референтного интервала, причем в 2 случаях определялись очень высокие значения на фоне гипотиреоза, который сохранялся и после отмены тиреостатиков. Исключив из анализа эти случаи, установлено, что у 12 из 13 детей развился рецидив, а в 1 случае через 3 мес наступила ремиссия БГ. У 7 из 16 пациентов с нормальными значениями АТрТТГ возник рецидив тиреотоксикоза, а 9 детей находятся в состоянии ремиссии БГ. При анализе ROC-кривой установлено, что при уровне АТрТТГ (ТБИ) > 1,95 МЕ/л в момент отмены антигипертиреозной терапии у детей риск развития рецидива тиреотоксикоза в течение первого года составляет 100%.

Ключевые слова: гипертиреоз, болезнь Грейвса, дети, антитела к рецептору ТТГ

Determination of thyroid-stimulating receptor antibodies (TBII) is a promising criterion for discontinuation of antithyroid drug therapy; however, such studies are extremely limited in childhood. The purpose of this investigation was to establish the prognostic value of TBII on discontinuing antithyroid drug therapy in children with Graves' disease (GD). At the moment of therapy discontinuation, the level of TBII was higher than the reference range in 15 of 31 children; there were very high values in 2 cases of hypothyroidism that preserved after discontinuation of antithyroid drug treatment. After omitting these cases while making an analysis, the authors ascertained that a relapse developed in 12 of the 13 children and following 3 months GD remission occurred in 1 case. Recurrent thyrotoxicosis occurred in 7 of the 16 patients with normal values of TBII and 9 children were at remission. Analysis of a ROC-curve revealed that in children having a TBII level of > 1.95 IU/l at the discontinuation of antithyroid drug therapy, the risk for recurrent thyrotoxicosis is 100% within the first year.

Key words: hyperthyroidism, Graves' disease, children, thyroid-stimulating receptor antibodies.

Болезнь Грейвса (БГ) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору тиреотропного гормона (АТрТТГ), приводящих к развитию зоба, гиперпродукции и токсическому воздействию гормонов щитовидной железы (ЩЖ) на организм, нередко сочетающееся с эндокринной офтальмопатией и претибиальной микседемой. Заболеваемость БГ среди детей невысока и составляет от 0,1 до 6,5 случая на 100 тыс. в год в различных по йодному обеспечению регионах [11, 19], что является одной из главных причин, затрудняющих проведение крупных контролируемых исследований в этой возрастной группе.

Поскольку радикального терапевтического воздействия на прекращение аутоиммунного процесса не существует, целью лечения БГ на современном этапе является блокада или физическое устранение органа-мишени (ЩЖ). До сих пор ведутся дискуссии в отношении оптимального метода при лечении тиреотоксикоза у детей. Так, большинство врачей в различных центрах Европы и Азии отдают предпочтение антигипертиреозной терапии (АТТ), а оперативное лечение рекомендуют при больших размерах ЩЖ и рецидивирующем течении тиреотоксикоза на фоне консервативной терапии или после ее отмены [4, 8, 9]. В США имеется ряд исследований, доказавших высокую эффективность и безопасность радиоiodтерапии у детей [14, 15], которые и предопределили приоритет использования именно этого метода на американском континенте [7, 13, 18]. Безусловно, что применение ра-

дикальных методов лечения в качестве первой линии выглядит наиболее привлекательно в связи с их высокой эффективностью, однако наличие серьезных осложнений (гипопаратиреоз и паралич возвратного нерва — до 4% [2, 4, 17]) и косметического дефекта после хирургического вмешательства у детей, потенциальный риск развития рака ЩЖ после абляции [15] и отсутствие условий для проведения радиоiodтерапии в большинстве регионов РФ диктуют необходимость оптимизации АТТ в детском возрасте.

Одной из нерешенных проблем, возникающих в случае выбора АТТ, остается неопределенность критериев ее отмены. В большинстве исследований у детей единственным основанием для этого служит продолжительность лечения, которая варьирует от 12 мес до 5 лет [6, 10, 12], но даже при максимально длительной консервативной терапии ($5,4 \pm 1,4$ года) всего 40% детей достигают стойкой ремиссии заболевания [3]. Наиболее перспективным направлением в плане прогнозирования исхода заболевания является определение АТрТТГ в момент отмены АТТ. Считается, что их наличие после окончания лечения у взрослых пациентов несет почти 90% риск развития рецидива в течение последующих 3 лет, а отсутствие АТрТТГ имеет низкую прогностическую ценность, поскольку тиреотоксикоз рецидивирует у 25—40% больных [1]. В проведенном U. Feldt-Rasmussen и соавт. [5] метаанализе результатов 10 проспективных исследований установлено, что у взрослых пациентов с отсутствием АТрТТГ к концу лечения риск развития

рецидива на 65% ниже, чем у больных с положительным тестом на АТрТТГ. В доступной нам литературе отсутствуют сведения о подобных исследованиях среди детей. Необходимо отметить, что ценность этого метаанализа снижает факт использования различных методов для определения АТрТТГ. На сегодняшний день наиболее приемлемым методическим подходом в клинической лабораторной практике является определение общих (разных по функциональной направленности) антител к рецептору ТТГ (ТВII), к тому же появились тест-системы, стандартизованные по отношению к международному референтному материалу (ВОЗ 90/672).

Цель данного исследования — установить прогностическую ценность определения АТрТТГ при отмене АТТ БГ у детей.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни) 102 детей (81 девочка и 21 мальчик) с диагнозом БГ, установленным в возрасте от 1,5 года до 18 лет (медиана 14,3 года), проходивших обследование в период с ноября 1997 г. по октябрь 2006 г. на базе эндокринологического отдела Областной детской клинической больницы № 1 Екатеринбурга. У всех пациентов имелись: повышенный уровень cT_4 , $ТТГ < 0,1$ МЕ/л и диффузный зоб по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В 52 из 102 случаев — различной степени выраженности проявления эндокринной офтальмопатии.

Нами были определены критерии включения в исследование: 1) факт отмены АТТ; 2) определение АТрТТГ в момент отмены; 3) период наблюдения после отмены не менее 12 мес в состоянии ремиссии или до развития рецидива. Соответствовал этим критериям 31 ребенок (24 девочки и 7 мальчиков) в возрасте от 1,5 до 17,4 года (медиана 13,4 года) на момент установления диагноза, с длительностью наблюдения от 6 мес до 6,3 года (медиана 2,7 года). Продолжительность АТТ в 23 случаях составила от 1 года до 4 лет (медиана 1,3 года), а у 8 детей — от 4,5 до 11,4 мес. Все пациенты получали базисную терапию тиамазолом в стартовой дозе 0,4–0,5 мг/кг/день, с ее последующей коррекцией в зависимости от уровня ТТГ и cT_4 . 11 детей лечились по схеме "блокируй" и 20 — по схеме "блокируй—замещай" с параллельным приемом препаратов левотироксина. Исходы АТТ определяли следующим образом: 1) длительная ремиссия БГ — поддержание биохимического эутиреоза (уровень ТТГ в пределах референтного интервала) или развитие гипотиреоза (уровень ТТГ > 10 МЕ/л) в течение как минимум 1 года после отмены АТТ [5, 11]; 2) рецидив БГ — биохимический гипотиреоз (ТТГ $< 0,1$ МЕ/л и уровень cT_4 выше референтного интервала), развившийся после отмены АТТ.

Обследование отобранной группы пациентов включало в себя клинический осмотр, УЗИ ЩЖ и оценку тиреоидного статуса. УЗИ ЩЖ проводили в режиме реального времени на стационарном сканере Siemens Sonoline 450 линейным датчиком час-

тотой 7,5 МГц; определяли линейные размеры с последующим вычислением объема (по формуле Брунна), исследовали экзогенность и структуру тиреоидной ткани. Определение ТТГ (референтный интервал 0,4–4,5 МЕ/л), cT_4 (референтный интервал 9,14–23,8 пмоль/л), cT_3 (референтный интервал 2,22–5,35 пмоль/л), антител к тиреоглобулину (референтный интервал 0–34 мМЕ/л) и антител к ТПО (референтный интервал 0–12 мМЕ/л) в сыворотке крови проводили на иммунохимическом анализаторе AxSYM® (Abbott Diagnostic Division, США).

Сыворотку крови, полученную при обследовании пациентов, хранили при температуре -25°C для последующего тестирования. ТВII определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами Medizym® Т. R. A. (Medipan Diagnostica, Германия), калиброванными по стандарту ВОЗ 90/672. АТрТТГ считали положительными (+) при уровне $> 1,5$ МЕ/л.

Статистическую обработку проводили по программе "MedCalc Version 7.4.2.0".

Результаты и их обсуждение

В исследуемой группе у 19 (61,3%) из 31 ребенка развился рецидив тиреотоксикоза в срок от 2 до 17,1 мес (медиана 6 мес) после отмены АТТ, а 12 (38,7%) находятся в состоянии ремиссии БГ продолжительностью от 12,5 до 53,4 мес (медиана 26 мес). Следует признать, что довольно высокая частота ремиссий, зафиксированная в этой группе детей, не может быть экстраполирована на всех пациентов, исходно леченных консервативно, поскольку часть из них не смогла завершить курс АТТ и была направлена на радикальное лечение.

На момент отмены терапии у 15 из 31 ребенка уровень АТрТТГ был выше референтного интервала (АТрТТГ "+"), причем в 2 случаях определялись очень высокие значения (56,7 и 43,4 МЕ/л) на фоне биохимического гипотиреоза (ТТГ > 10 МЕ/л), который сохранялся и после отмены тиреостатиков. В литературе обсуждаются 2 механизма развития спонтанного гипотиреоза в исходе консервативного лечения БГ — деструкция тиреоидной ткани вследствие аутоиммунного тиреоидита и появление блокирующих АТрТТГ [16]. В наших случаях высокий уровень АТрТТГ (аналогичный чаще выявляется при манифестации БГ) к концу лечения, вероятно, является следствием смены популяции антител в процессе лечения с тиреостимулирующих на блокирующие с последующим развитием гипотиреоза. Подобные случаи могут отрицательно влиять на прогностическую ценность метода определения ТВII, а результаты данного теста необходимо интерпретировать в совокупности с функциональным состоянием ЩЖ. Исключив из анализа указанные 2 случая, установлено, что из 13 детей с АТрТТГ "+" у 12 развился рецидив в срок от 2 до 7,2 мес (медиана 4,7 мес) после отмены терапии, а в 1 случае через 3 мес произошла нормализация АТрТТГ, и БГ протекает без рецидива на протяжении 1,5 года. Таким образом, прогностическая ценность положительного теста составила 92,3%, что

указывает на высокую вероятность рецидива БГ при выявлении повышенного уровня АТрТТГ в момент отмены АТТ и соответствует данным литературы о взрослых пациентах [5].

Из 16 пациентов с АТрТТГ "-" у 7 (43,8%) возник рецидив на фоне повышения уровня АТрТТГ в срок от 8 до 17,1 мес (медиана 8,8 мес), а 9 (56,2%) детей находятся в состоянии ремиссии с продолжительностью от 12,5 до 53,4 мес (медиана 25,3 мес). Следовательно, отсутствие АТрТТГ в момент отмены АТТ у детей имеет еще более низкую прогностическую ценность, чем у взрослых пациентов, у которых тиреотоксикоз рецидивирует в 25–40% случаев [1]. Необходимо отметить, что развитие рецидива тиреотоксикоза после отмены АТТ на фоне нормальных значений АТрТТГ происходит в более поздние сроки, чем при их повышенном уровне (8,8 мес против 4,7 мес; $p < 0,01$), что, на наш взгляд, отражает естественное течение БГ с волнообразными колебаниями АТрТТГ, независимыми от наличия или отсутствия тиреостатической терапии.

При анализе ROC-кривой установлено, что при уровне ТВII $> 1,95$ МЕ/л в момент отмены АТТ у детей риск развития рецидива тиреотоксикоза в течение первого года составляет 100%. Учитывая отсутствие в доступной нам литературе подобных исследований среди детей с БГ, а также применение для количественного определения АТрТТГ (ТВII) тест-систем, стандартизованных по отношению к международному референтному материалу (ВОЗ 90/672), можно рекомендовать для использования и проверки в клинической практике полученный нами показатель в качестве критерия отмены АТТ у детей. В то же время необходимо признать, что ценность настоящего исследования несколько снижает факт малого числа пациентов, обусловленный невысокой заболеваемостью БГ у детей.

Выводы

1. Высокая прогностическая ценность положительного теста на АТрТТГ диктует необходимость

его более широкого клинического использования в качестве критерия отмены АТТ при БГ у детей.

2. Выявление уровня АТрТТГ $> 1,95$ МЕ/л (в случаях отсутствия биохимического гипотиреоза) при планировании отмены АТТ у детей требует ее продолжения или решения вопроса о применении одного из радикальных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колода Д. Е., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринолог. — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 8–13.
2. Altman R. P. // J. Pediatr. Surg. — 1973 — Vol. 8. — P. 295–300.
3. Barrio R., Lopez-Capape M., Martinez-Badas I. et al. // Acta Paediatr. — 2005. — Vol. 94, N 11. — P. 1583–1589.
4. Dotsch J., Rascher W., Dorr H. G. // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, N 2. — P. 95–102.
5. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 98–102.
6. Glaser N. S., Styne D. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1719–1726.
7. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkielstein G., Heinrich J. J. // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2003 — Vol. 16, N 9. — P. 1249–1255.
8. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Sriplung H. // J. Med. Assoc. Thai. — 2006. — Vol. 89, N 7. — P. 967–973.
9. Kraiem Z., Newfield R. S. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14, N 3. — P. 229–243.
10. Lasar L., Kaller-Leibovici O., Pertzalan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3678–3682.
11. Lavard L., Ranlov I., Perrild H. et al. // Europ. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 565–568.
12. Mussa G. C., Corrias A., Silvestro L. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 2, N 4. — P. 537–541.
13. Nebesio T. D., Siddiqui A. R., Pescovitz O. H., Eugster E. A. // J. Pediatr. — 2002. — Vol. 141, N 1. — P. 99–103.
14. Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229–4233.
15. Rivkees S. A., Sklar C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3767–3776.
16. Tamai H., Hirota Y., Kasagi K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64, N 4. — P. 718–722.
17. Thompson N. W., Dunn E. L., Freitas J. E. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1977. — Vol. 12. — P. 1009–1018.
18. Ward L., Huot C., Lambert R. et al. // Clin. Invest. Med. — 1999. — Vol. 22, N 4. — P. 132–139.
19. Wong G. W., Cheng P. S. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2001. — Vol. 54, N 4. — P. 547–550.

Поступила 06.02.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.71-007.152-089]-07:616.127-008.1

С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Д. В. Кадин

РЕЗИДУАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ АКРОМЕГАЛИИ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

С целью изучения роли гемодинамических и гуморальных факторов в развитии артериальной гипертензии (АГ) и гипертрофии миокарда обследовано 20 больных акромегалией до радикального хирургического лечения СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза и 21 пациент — в отдаленные сроки после него. Определяли показатели артериального давления, центральной гемодинамики; проводили эхокардиографию, определяли уровни ряда гормонов в покое и после проб с антиортостазом и физической нагрузкой. Установлено, что у больных акромегалией в отдаленные сроки операции АГ связана с увеличением периферического сосудистого сопротивления, истощением депрессорной простагландиновой системы, нарушенной реактивностью альдостерона и кортизола и гиперинсулинемией. У большинства пациентов сохраняется концентрическая гипертрофия левого желудочка с диастолической дисфункцией. Ведущую роль в ее поддержании играют АГ и гиперсекреция инсулина. Результаты пробы с физической нагрузкой свидетельствовали о нарушенной реактивности эндокринной системы и снижении производительности сердца вследствие кардиосклероза.

Ключевые слова: акромегалия, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, простагландины, кортизол, альдостерон, инсулин

To study a role of hemodynamic and humoral factors in the development of arterial hypertension and myocardial hypertrophy, 20 and 21 patients with acromegalia were examined before and in the late periods after radical surgical treatment, respectively, for growth hormone-producing pituitary adenoma. The patients underwent blood pressure and central hemodynamic measurements, echocardiography, and some hormones testing at rest and after antiorthostatic tests and exercises. In patients with acromegalia, arterial hypertension occurring in the late postoperative periods was ascertained to be associated with higher vascular resistance, exhausted depressor prostaglandin system, impaired aldosterone and cortisol reactivity, and insulin hypertension. Concentric left ventricular hypertrophy with diastolic dysfunction persisted in most patients long after surgery being maintained by hypertension and hyperinsulinemia. Exercise tests indicated the impaired endocrine system responsiveness and diminished cardiac performance due to cardi-sclerosis.

Key words: *acromegalia, arterial hypertension, myocardial hypertrophy, prostaglandins, cortisol, aldosterone, insulin.*

Сердечно-сосудистые нарушения при акромегалии, которые встречаются у большинства пациентов, играют важную роль в клиническом течении заболевания и оказывают существенное влияние на прогноз [2, 4]. По результатам проспективных наблюдений последних лет смертность среди больных акромегалией вдвое выше, чем в общей популяции, при этом повышенное артериальное давление (АД) является независимым предиктором неблагоприятного исхода [10]. Несмотря на очевидные успехи в диагностике, хирургическом лечении и методах медикаментозной коррекции СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, качество жизни "излеченных" пациентов остается ниже нормы, и степень его восстановления непропорциональна степени нормализации соматотропной функции [12]. Результаты современных исследований и наши собственные данные [6, 8] свидетельствуют о высокой частоте резидуальной гипертензии и гипертрофии миокарда у таких больных, однако сведения относительно геометрических и функциональных характеристик ремоделирования сердца при акромегалии неполны и противоречивы [11, 16, 17], а механизмы поддержания артериальной гипертензии (АГ) в отдаленные сроки после устранения гиперсоматотропинемии до настоящего времени остаются малоизученными. В связи с этим нам представилось важным изучить геометрию и функциональное состояние миокарда, а также состояние отдельных звеньев гуморальной регуляции у больных акромегалией до хирургического лечения и после него.

Материалы и методы

Обследован 41 пациент с акромегалией (13 мужчин и 28 женщин) в возрасте от 36 до 73 лет, из них 20 человек до радикального хирургического лечения и 21 — в отдаленные сроки после него. Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев.

Всем обследованным утром натощак после 15-минутного пребывания в горизонтальном положении измеряли систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) по методу Короткова; выполняли интегральную реографию тела по методике М. И. Тищенко [5] с определением ударного (УО) и минутного объема (МО), ударного (УИ) и сердечного индекса (СИ), а также удельного периферического сопротивления (УПС); проводили эхокардиографическое исследование на аппарате SIM-5000 (Италия) с измерением толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), диасто-

лического размера левого предсердия (ЛП), конечного диастолического размера правого (КДР ПЖ) и левого (КДР ЛЖ) желудочков, а также конечного систолического размера ЛЖ (КСР ЛЖ), максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (V_e), максимальной скорости наполнения ЛЖ в систолу ЛП (V_a), отношения V_e/V_a , времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИВР), расчетом конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов и фракции выброса (ФВ) по формуле Teicholz [15], массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) по формуле площадь—длина [9], конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ по формуле Kitabatake [13], среднего давления в легочной артерии (ДЛА) по формуле Stork [14]; забирали кровь из локтевой вены для определения уровня гормона роста (СТГ), кортизола, иммунореактивного инсулина (ИРИ), тиреоидных гормонов (T_3 и T_4), тиреотропного гормона (ТТГ), альдостерона, ренина, дезоксикортикостерона (ДОК), вазопрессина, простагландина E_2 (ПГЕ₂), 6-кетопростагландина $F_{1\alpha}$ — стабильного метаболита простаглицина (ПГИ) методом радиоиммунного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов.

Для оценки состояния депрессорных механизмов регуляции АД уровни гормонов определяли до антиортостатической пробы и сразу после нее, для чего обследуемых на 10 мин помещали на поверхность с наклоном -10° от горизонтали. Реакцию параметров гемодинамики и гуморальной регуляции на физическую нагрузку изучали в ходе стандартной велоэргометрической пробы [1].

Результаты обработаны с использованием пакета Statistica for Windows.

Результаты

Параметры гемодинамики у обследованных представлены в табл. 1. Как до оперативного лечения, так и в отдаленные сроки после устранения гиперсоматотропинемии показатели АД у больных были достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом в обеих группах пациентов преобладал гипокINETический тип гемодинамики.

В ходе велоэргометрического теста больные акромегалией показали меньшую, чем у здоровых лиц, толерантность к физической нагрузке, показатели же гемодинамики у них до операции и после нее и у пациентов контрольной группы реагировали на нагрузку сходным образом — повышением АД за счет увеличения ЧСС и сердечного выброса на фоне уменьшения УПС.

Таблица 1

Показатели гемодинамики у больных акромегалией до оперативного лечения и в отдаленные сроки после него и у здоровых людей ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	Больные акромегалией		p
		до лечения	в отдаленные сроки после лечения	
САД, мм рт. ст.	116,9 ± 1,9	143,1 ± 4,6***	143,6 ± 5,4***	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	66,8 ± 2,1	90,8 ± 2,1***	88,6 ± 1,9***	> 0,05
АД среднее, мм рт. ст.	82,9 ± 0,9	108,2 ± 2,9***	107,0 ± 3,1***	> 0,05
ЧСС, уд/мин	62,3 ± 2,3	68,7 ± 1,8	60,9 ± 2,3	> 0,05
УО, мл	79,8 ± 3,7	81,9 ± 5,5	88,1 ± 4,6	> 0,05
МО, л/мин	4,97 ± 0,32	5,5 ± 0,3	5,3 ± 0,2	< 0,01
УИ, мл/м ²	48,1 ± 2,4	42,2 ± 2,7	45,1 ± 2,3	> 0,05
СИ, л/мин/м ²	2,99 ± 0,11	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,1	< 0,01
УПС, ед.	28,4 ± 1,8	43,8 ± 1,5***	40,2 ± 1,9**	< 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: достоверность различия с показателями в контрольной группе: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; p — достоверность различия показателей до операции и в отдаленные сроки после нее.

Данные эхокардиографического исследования у больных акромегалией и здоровых лиц представлены в табл. 2. Как пациенты с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза, так и лица, перенесшие радикальное устранение гиперсоматотропинемии, имели значимо большие, чем у здоровых людей, размеры ЛП, толщину и массу миокарда, нормальную сократительную функцию ЛЖ и существенно нарушенную диастолическую функцию. Кроме того, в отдаленные сроки после хирургического лечения наблюдались значимо большие, чем в группе контроля, размеры полостей ЛЖ и ПЖ, а у больных с активной акромегалией имело место заметное повышение ДЛА, однако различия между упомянутыми показателями до операции и после нее отсутствовали.

В зависимости от соотношения толщины, массы миокарда и размера полости ЛЖ пациенты были

разделены по различным типам геометрической адаптации ЛЖ по общепринятым критериям [9]. Как видно на рис. 1, преобладающим типом геометрии ЛЖ у больных и до оперативного лечения, и после него была концентрическая гипертрофия (КГЛЖ). Так называемая концентрическая перестройка (КПЛЖ), которая характеризуется утолщением миокарда без существенного увеличения массы ЛЖ за счет уменьшения размеров его полости, и эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ), для которой свойственно сочетание гипертрофии и дилатации ЛЖ с преобладанием последней, встречались значительно реже. Нормальная геометрия (НГЛЖ) у больных с активной акромегалией не встречалась вовсе, а в отдаленные сроки после хирургического лечения СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза наблюдалась лишь у одного пациента.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели у больных акромегалией до оперативного лечения и в отдаленные сроки после него и у здоровых людей ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	Больные акромегалией	
		до лечения	в отдаленные сроки после лечения
ЛП, мм	34,9 ± 1,2	44,0 ± 2,3**	41,8 ± 2,1***
КДР ПЖ, мм	27,7 ± 1,2	31,4 ± 2,6	33,0 ± 2,1*
КДР ЛЖ, мм	48,2 ± 1,0	50,0 ± 4,9	55,3 ± 2,8*
КСР ЛЖ, мм	29,5 ± 1,4	34,0 ± 4,3	36,8 ± 2,7*
КДО, мл	109,6 ± 5,7	126,3 ± 25,7	154,7 ± 15,4**
КСО, мл	35,2 ± 4,1	53,0 ± 15,6	62,4 ± 9,9*
ТМЖП, мм	8,4 ± 0,3	13,7 ± 1,0***	12,7 ± 0,5***
ТЗСЛЖ, мм	9,0 ± 0,3	14,2 ± 0,5***	13,8 ± 0,7***
ММЛЖ, г	147,1 ± 8,1	274,8 ± 24,7***	278,7 ± 19,7***
ИММЛЖ, г/м ²	82,9 ± 4,07	141,4 ± 16,6***	146,8 ± 12,0***
ФВ, %	68,5 ± 2,5	59,7 ± 6,0	61,4 ± 3,5
Ve, м/с	0,833 ± 0,027	0,602 ± 0,036***	0,655 ± 0,020***
Va, м/с	0,505 ± 0,023	0,698 ± 0,101*	0,707 ± 0,049***
Ve/Va	1,68 ± 0,07	0,912 ± 0,078***	0,961 ± 0,051***
ВИВР, с	0,060 ± 0,004	0,100 ± 0,004***	0,096 ± 0,005***
КДД, мм рт. ст.	10,3 ± 0,3	18,4 ± 1,7***	17,4 ± 1,0***
ДЛА, мм рт. ст.	15,3 ± 1,7	31,5 ± 4,1***	24,8 ± 5,8

Примечание. Достоверность различия показателей до операции и в отдаленные сроки после нее — $p > 0,05$.

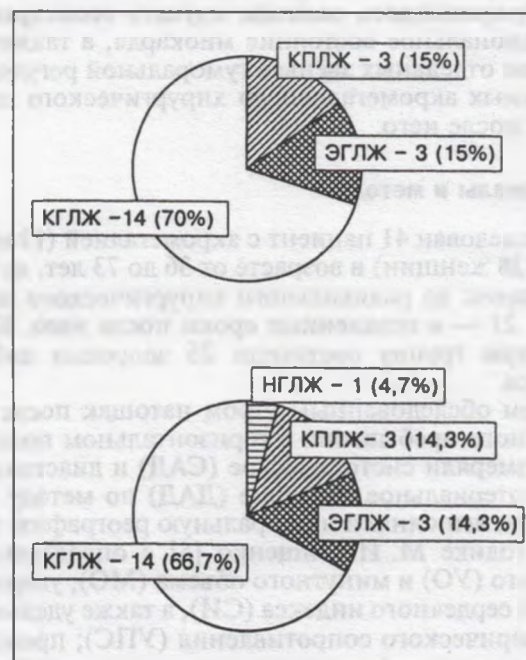


Рис. 1. Распределение больных акромегалией по типам геометрической адаптации ЛЖ, сверху — до операции, внизу — в отдаленные сроки после нее.

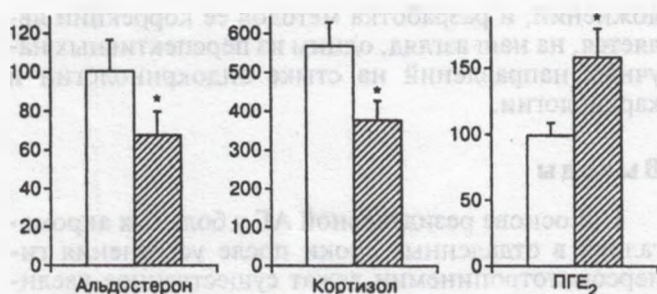


Рис. 2. Влияние антиортостатической пробы на уровень гормонов у здоровых лиц.

* — различия между показателями до пробы (белые столбики) и после пробы (затрихованные столбики) статистически значимы.

Функциональное состояние миокарда у больных в отдаленные сроки после операции имело некоторые различия при разных вариантах геометрии ЛЖ. Так, у больного с НГЛЖ большинство показателей систолической и диастолической функции (ДФ) оставались в пределах нормы за исключением отчетливого удлинения ВИВР и повышения КДД. У пациентов с КПЛЖ диастолическая дисфункция была выражена умеренно. Несмотря на значительное удлинение ВИВР ($p < 0,001$), фазовая структура диастолического наполнения оказалась нарушенной незначительно и характеризовалась лишь уменьшением Ve ($p < 0,01$) при нормальном значении Va . Имеющиеся нарушения ДФЛЖ сопровождались небольшим, но статистически значимым возрастанием КДД ($p < 0,001$). У больных с ЭГЛЖ отмечались более выраженные изменения функциональных характеристик миокарда. Среднее значение ФВ статистически не отличалось от контроля, но уже имело тенденцию к снижению, тогда как показатели трансмитрального кровотока оказались существенно нарушены — имели место значимое повышение Va ($p < 0,001$) и, напротив, значительное снижение соотношения Ve/Va ($p < 0,001$), резкое удлинение ВИВР ($p < 0,05$) и значительное повышение КДД ($p < 0,001$). Функциональное состояние сердечной мышцы у больных с КГЛЖ характеризовалось значимым снижением ФВ ($p < 0,05$) в сочетании со статистически значимым нарушением ДФЛЖ, которое проявлялось "классическим" перераспределением пиков трансмитрального кровотока в виде увеличения Va и уменьшения Ve и соотношения Ve/Va ($p < 0,001$), а также и увеличением длительности ВИВР ($p < 0,01$). На этом фоне имело место значимое повышение КДД и ДЛА ($p < 0,001$).

При проведении антиортостатической пробы у здоровых лиц выявлены статистически значимые изменения ряда гормональных показателей (рис. 2). Так, имело место значимое снижение уровня кортизола и альдостерона и, напротив, увеличение концентрации ПГЕ₂. У пациентов с акромегалией уже до пробы наблюдалось существенное снижение ПГЕ₂ по сравнению со здоровыми людьми, а после антиортостаза сколько-нибудь значимого прироста депрессорных гормонов и снижения прессорных не зафиксировано.

Дозированная физическая работа на велоэргометре (табл. 3) у здоровых людей вызывала отчет-

ливое изменение секреции ряда гормонов. Так, уровень альдостерона и активности ренина плазмы существенно повысился, установлено значимое увеличение показателей T_3 , T_4 , ИРИ и СТГ. Секреция ТТГ, напротив, достоверно снизилась в ходе пробы. Уровень кортизола существенным образом не изменился, но имел тенденцию к снижению. У больных с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза после физической нагрузки имела лишь недостоверная тенденция к повышению уровня альдостерона и активности ренина плазмы (АРП), в то время как уровень тиреоидных гормонов и ТТГ практически не изменился, а концентрация T_4 и кортизола оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля. Особого внимания заслуживает уровень ИРИ, который до пробы был значительно выше, чем у здоровых людей, и достоверно снизился после велоэргометрии. В отдаленные сроки после радикального лечения реакция альдостерона на нагрузку была уже более отчетливой, но динамика остальных показателей осталась такой же, как до операции.

В ходе статистического анализа данных, полученных у больных акромегалией в отдаленные сроки после операции, выявлен ряд существенных взаимосвязей между показателями гемодинамики и эхокардиографическими параметрами. Так, масса миокарда имела сильную прямую корреляцию с уровнем САД ($r = 0,71$; $p < 0,05$), а ТЗСЛЖ была тесно связана с ДАД ($r = 0,91$; $p < 0,01$), в то время как ТМЖП положительно коррелировала с УПС ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Функциональное состояние миокарда также тесно соотносилось с уровнем АД, в частности, между соотношением Ve/Va и САД и ДАД была выявлена обратная зависимость, коэффициенты корреляции составили соответственно $r = -0,96$ ($p < 0,001$) и $r = -0,75$ ($p < 0,05$). Масса миокарда также существенно влияла на функциональные показатели, на что указывали отрицательная взаимозависимость соотношения Ve/Va и ТМЖП ($r = -0,79$; $p < 0,01$), наличие прямой связи КДД с ТМЖП ($r = 0,74$; $p < 0,01$) и КСО ($r = 0,58$; $p < 0,05$), а также положительной корреляции между ТЗСЛЖ и ДЛА ($r = 0,94$; $p < 0,01$). Особого

Таблица 3

Содержание гормонов в сыворотке и плазме крови у больных акромегалией до антиортостатической пробы и после нее ($M \pm m$)

Показатель	Больные акромегалией	
	до лечения	в отдаленные сроки после лечения
Кортизол, нмоль/л	394 ± 35*	390 ± 60
Альдостерон, пг/мл	112 ± 19	112 ± 21
АРП, нг/мл · ч	1,8 ± 0,6	1,2 ± 0,4
ПГЕ ₂ , пг/мл	67 ± 9**	69 ± 15
ПГ1, пг/мл	77 ± 14	72 ± 13
ТТГ, МЕД/л	1,4 ± 0,2**	1,6 ± 0,2
T_3 , нмоль/л	1,36 ± 0,14	1,29 ± 0,11
T_4 , нмоль/л	107 ± 9	96 ± 10
Вазопрессин, пг/мл	4,6 ± 0,8	5,6 ± 1,1**

Примечание. Достоверность различия показателей до и после антиортостаза — $p > 0,05$.

внимания заслуживает обнаруженная тесная взаимосвязь параметров гемодинамики, геометрии и функционального состояния миокарда с секрецией ИРИ. Наблюдалась прямая корреляционная зависимость между уровнем ИРИ и САД ($r = 0,76$; $p < 0,05$), ММЛЖ ($r = 0,73$; $p < 0,01$), ТЗСЛЖ ($r = 0,69$; $p < 0,05$) и ВИВР ($r = 0,61$; $p < 0,05$) и обратная — с соотношением Ve/Va ($r = -0,72$; $p < 0,01$).

Обсуждение

Таким образом, у больных акромегалией в отдаленном послеоперационном периоде сохраняется АД, обусловленная с позиции оценки гемодинамики значительным увеличением УПС. Повышению АД у обследованных способствует гиперсекреция ИРИ, на что указывает прямая зависимость между уровнем АД и содержанием ИРИ. Это согласуется с уже известными фактами [3] о том, что гиперинсулинемия приводит к повышенной реактивности сосудов к прессорным веществам за счет стимуляции трансмембранного обмена ионов натрия и водорода, повышает реабсорбцию натрия в организме путем активации Na-K АТФазы и тем самым способствует росту АД.

Как свидетельствуют полученные в ходе антиортостатической пробы данные, важным звеном в патогенезе АД при акромегалии является нарушение баланса прессорных и депрессорных гуморальных систем. Об угнетении системы депрессорных простагландинов у больных с соматотропиномой мы уже сообщали ранее [7]. В настоящем исследовании наглядно продемонстрировано, что наряду с "базальным" снижением у этих пациентов уровня ПГЕ₂ отсутствует его адекватный прирост в ответ на физиологическую стимуляцию на фоне ригидного уровня ряда прессорных гуморальных факторов.

АГ является одной из причин гипертрофии миокарда у обследованных, что подтверждается наличием связей между величиной АД и ММЛЖ. Другой возможной причиной гипертрофии сердечной мышцы, по-видимому, можно считать гиперсекрецию ИРИ. Это предположение подтверждается устойчивой зависимостью между уровнем ИРИ, с одной стороны, и ТЗСЛЖ и массой миокарда — с другой.

Гипертрофия миокарда, по-видимому, влечет за собой пролиферацию соединительной ткани и перестройку интерстиция, что в конечном счете приводит к нарушению процессов расслабления и развитию диастолической дисфункции, дополнительным подтверждением чему служит выявленная связь между показателями толщины и массы миокарда и параметрами ДФ ЛЖ. Доминирующим типом геометрической адаптации ЛЖ в отдаленные сроки после операции остается концентрическая гипертрофия, которая ассоциирована с более высоким риском различных сердечно-сосудистых ос-

ложнений, и разработка методов ее коррекции является, на наш взгляд, одним из перспективных научных направлений на стыке эндокринологии и кардиологии.

Выводы

1. В основе резидуальной АГ у больных акромегалией в отдаленные сроки после устранения гиперсоматотропинемии лежат существенное увеличение УПС, истощение депрессорной простагландиновой системы, нарушенная реактивность прессорных гормонов и гиперсекреция ИРИ.

2. У большинства пациентов сохраняется выраженное ремоделирование сердца по типу концентрической гипертрофии ЛЖ, которая сопровождается диастолической дисфункцией.

3. Ведущая роль в поддержании гипертрофии миокарда в отдаленном периоде после оперативного лечения СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза принадлежит АГ и гиперсекреции ИРИ.

4. Результаты нагрузочной пробы свидетельствуют о нарушенной реактивности эндокринной системы и снижении резервных возможностей миокарда у данного контингента больных вследствие кардиосклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П., Михеева Т. Г. // Кардиология. — 1995. — Т. 35, № 12. — С. 83–93.
2. Дедов И. И. Болезни органов эндокринной системы. — М.: Медицина, 2000.
3. Древалъ А. В., Медведева И. В., Дорожиева Е. Ф., Осиева Э. А. // Пробл. эндокринол. — 1995. — Т. 41, № 3. — С. 40–43.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. — Л., 1989.
5. Тищенко М. И., Смирнов А. Д., Данилов Л. Н., Александров А. Л. // Кардиология. — 1973. — Т. 13, № 11. — С. 54–58.
6. Шустов С. Б., Баранов В. Л., Кадин Д. В. // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 6. — С. 51–54.
7. Яковлев В. А., Шустов С. Б. // Пробл. эндокринол. — 1992. — Т. 38, № 1. — С. 27–30.
8. Biermasz N. R., Pereira A. M., Smit J. W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2731–2739.
9. Devereux R. B. // Medicographie. — 1995. — Vol. 17, N 1. — P. 12–16.
10. Holdaway I. M., Rajasooriya R. C., Gamble G. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 11. — P. 5867–5868.
11. Hradec J., Marek J., Kral J. et al. // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 72, N 2. — P. 205–210.
12. Kauppinen-Makelin R., Sane T., Sintonen H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 10. — P. 3891–3896.
13. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. // Circulation. — 1983. — Vol. 68, N 2. — P. 302–309.
14. Stork Th. K., Muller R. M., Piske G. et al. // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64, N 10. — P. 655–660.
15. Teichholz L. E., Kreulen T., Herman M. V., Gorlin R. // Am. J. Cardiol. — 1976. — Vol. 37. — P. 7–11.
16. Vianna C. B., Vieira M. L., Mady C. et al. // Am. Heart J. — 2002. — Vol. 143, N 5. — P. 873–876.
17. Zhu W. // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei. — 1991. — Vol. 9. — P. 499–501.

Поступила 20.03.07

♦ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© Г. А. ГЕРАСИМОВ, М. ЦИММЕРМАНН, 2007

УДК 616-008.921.5-008.64-084:614.2

**РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ
ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ***Г. А. Герасимов¹, М. Циммерманн²¹Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями, Москва; ²Швейцарский федеральный институт технологий, Цюрих

Настоящая статья подготовлена по материалам выступлений соавторов на пленарных и секционных заседаниях V Конгресса эндокринологов в Москве. В этих докладах были представлены современные сведения о состоянии проблемы устранения йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ), а также обсужден ряд спорных научных аспектов контроля и профилактики ЙДЗ.

**Данные Всемирной организации здравоохранения
о распространенности ЙДЗ в глобальном масштабе**

ВОЗ создана глобальная база данных о распространенности ЙДЗ [11]. Для этого были использованы в основном сведения о содержании йода в моче — ЙМ (наиболее адекватного индикатора обеспеченности питания йодом), полученные в результате национальных и субнациональных исследований, проведенных в странах мира с 1993 по 2003 г. Для оценки числа лиц, подверженных дефициту йода, авторы использовали новый подход: исходя из показателей медианы уровня ЙМ было вычислено число людей, у которых содержание ЙМ было ниже 100 мкг/л. С нашей точки зрения, такой подход нельзя назвать адекватным. Например, в Швейцарии, которая при медиане концентрации ЙМ в 110 мкг/л считается страной с адекватным обеспечением питания населения йодом [10], почти 50% жителей будут считаться "подверженными дефициту йода", так как концентрация ЙМ у них ниже 100 мкг/л.

По данным ВОЗ, репрезентативные сведения о содержании ЙМ были получены для 92% населения всего мира. На основании вышеописанного подхода было определено, что почти 2 млрд жителей земли имеют "неадекватное обеспечение йодом", в том числе около 285 млн детей школьного возраста (см. таблицу). Наилучшая ситуация складывается на американском континенте, где частота йодного дефицита минимальна (10,1%), а более 90% домохозяйств используют в питании йодированную соль, — это самый высокий показатель в мире. Хуже всего ситуация в Европе (к этому региону также относятся все страны бывшего СССР

и Турция): распространенность дефицита йода составляет 59,9% и лишь 27% домохозяйств используют в питании йодированную соль, — это самый низкий показатель во всем мире.

Прогресс в устранении ЙДЗ в странах Восточной Европы и Центральной Азии

За последние годы большинство стран Восточной Европы и Центральной Азии достигли впечатляющих успехов в устранении ЙДЗ. Совместным документом ВОЗ, ЮНИСЕФ и Международного совета по контролю за ЙДЗ (МСКЙДЗ) официально признано устранение дефицита йода в питании населения Туркменистана (в 2004 г.) и Армении (в 2006 г.). В Туркменистане 100% населения используют в питании йодированную соль, а медиана йодурии составляет 170 мкг/л [3]. По данным исследования, проведенного в 2006 г., частота зоба (ЧЗ) у школьников и беременных женщин снизилась до спорадической (2,6%) [5]. В Армении 97% населения потребляют йодированную соль и медиана йодурии составляет 313 мкг/л [2]. Еще не опубликованные исследования, проведенные в 2006 г. в Грузии, Казахстане и Киргизии, показали, что более 90% населения в этих странах используют в питании только йодированную соль, а уровень йодурии уже вышел на оптимальный уровень (более 100 мкг/л). Значительный прогресс (60–80% жителей используют йодированную соль — субоптимальный уровень йодурии) достигнут в Молдове, Азербайджане, Таджикистане, Узбекистане и Бела-

Данные ВОЗ о распространенности дефицита йода в питании населения мира в 2003 г.

Регион по классификации ВОЗ	Число лиц с содержанием ЙМ менее 100 мкг/л	
	всего	дети школьного возраста (6–12 лет)
Африка	260 325 000 (42,6)	49 465 000 (42,3)
Америка	75 081 000 (9,8)	9 955 000 (10,1)
Восточное Средиземноморье	228 451 000 (54,1)	40 224 000 (55,4)
Европа	435 452 000 (56,9)	42 215 000 (59,9)
Юго-Восточная Азия	624 013 000 (39,8)	95 628 000 (39,9)
Западный Тихоокеанский	365 332 000 (24)	47 056 000 (25,7)
Итого...	1 988 654 000 (35,2)	284 543 000 (36,4)

Примечание. В скобках — проценты.

*Авторы благодарны Международному совету по контролю за йоддефицитными заболеваниями и детскому фонду ООН (ЮНИСЕФ) за финансовую и организационную поддержку их участия в V Всероссийском конгрессе эндокринологов.

руси. Россия в этом рейтинге делит последние места с Украиной, где йодированную соль потребляют всего около 30% населения. При этом в России практически нет регионов с оптимальным уровнем обеспечения питания йодом [4]. В существенной мере это связано с тем, что в России (в отличие от большинства стран Восточной Европы и Центральной Азии) нет национального законодательства по обязательному йодированию пищевой поваренной соли.

Новые критерии ВОЗ для оценки объема щитовидной железы (ОЩЖ) у детей ультразвуковым методом

Известно, что ЧЗ у детей школьного возраста является критерием наличия и степени выраженности дефицита йода в питании. Если ЧЗ составляет больше 5%, то считается, что популяция испытывает недостаток йода в питании. Поскольку метод пальпации для оценки ЧЗ недостаточно чувствительный и специфичный, в качестве критерия наличия зоба было предложено определять ОЩЖ с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

В 1997 г. ВОЗ и Международный совет по контролю за ЙДЗ предложили нормативы, основанные на оценке ОЩЖ у детей в европейских странах с адекватным обеспечением питания йодом [7]. Однако вскоре появились публикации из ряда стран мира (США, Швейцарии, Малайзии), утверждавшие, что справочные показатели: медиана (P50) и 97-й перцентиль (P97) ОЩЖ в этом исследовании были завышены. Основной причиной этого считается значительная (+30% ОЩЖ для детей всех возрастов) систематическая ошибка ученого, проводившего Европейское тиромобильное УЗИ [12].

Позднее по инициативе ВОЗ было осуществлено большое многоцентровое исследование ОЩЖ у детей в возрасте 6—12 лет всех расовых групп, проживающих в странах с длительным и устойчивым нормальным обеспечением питания населения йодом (США, Перу, Швейцария, ЮАР, Бахрейн, Япония). Всего обследовано 3529 детей (поровну мальчиков и девочек). Медиана концентрации ЙМ в исследованных группах по странам варьировала от 188 до 288 мкг/л. ОЩЖ осуществляли 2 исследователя, использующих стандартизированный метод УЗИ. Справочные показатели (P50 и P97) были рассчитаны для детей в возрасте от 6 до 12 лет и для площади поверхности тела (ППТ). Несмотря на то что были обнаружены существенные различия в показателях P50 и P97 для ОЩЖ между отдельными странами, исследователи сочли возможным объединить данные разных стран и этнических групп в одну общую группу и рассчитать справочные показатели ОЩЖ (P50 и P97) для мальчиков и девочек как по возрасту, так и по ППТ. Результаты были опубликованы и рекомендованы в качестве международных нормативов ОЩЖ [13].

При использовании нормативов ОЩЖ следует иметь в виду, что они были разработаны только для проведения эпидемиологических исследований и мониторинга ЙДЗ (для расчета ЧЗ в популяции), но никак не для клинических целей. Другими словами, эти нормативы не должны применяться для

постановки диагноза зоба у ребенка, если ОЩЖ у него превышает справочный показатель. С другой стороны, новые нормативы ОЩЖ у детей намного ниже, чем ранее предложенные группой F. Delange и соавт. [7], и мало отличаются от референсных нормативов R. Gutekunst и соавт. [8], рассчитанных в начале 1990-х годов.

Для определения ОЩЖ у детей очень важна стандартизация УЗИ, т. е. то, как оператор УЗИ определяет границы долей ЩЖ, включается ли в них капсула, насколько интенсивно оказывается давление датчиком на шею ребенка и целый ряд других факторов. Без подобной стандартизации различия в показателях ОЩЖ между отдельными исследователями могут составлять 26% и более [12]. Для стандартизации оценки ОЩЖ в ходе УЗИ необходимо проведение семинаров и тренингов для исследователей на национальном и международном уровнях.

Несоответствие ЧЗ и показателей экскреции йода с мочой у детей на ранних этапах программы всеобщего йодирования соли

После внедрения программы массовой профилактики ЙДЗ путем всеобщего йодирования соли целесообразно проводить ее регулярный мониторинг, основываясь в первую очередь на показателях экскреции йода с мочой. При адекватном охвате страны или региона программой, когда более 90% домохозяйств потребляют йодированную соль, медиана концентрации ЙМ в репрезентативной группе школьников достаточно быстро (через 6—12 мес) возрастает до 100 мкг/л и более. Другой важный критерий — ЧЗ в популяции, определяемая по показателям ОЩЖ у детей. Следует иметь в виду, что целью программы массовой йодной профилактики является устранение ЙДЗ, что проявляется снижением ЧЗ у детей до 5% и ниже. В то же время необходимо учитывать, что ни ОЩЖ, ни ЧЗ у детей не уменьшаются так же быстро, как увеличивается концентрация ЙМ. Например, содержание ЙМ у детей в Южной Африке нормализовалось через 12 мес после внедрения программы обязательного йодирования соли, а ЧЗ не изменилась [9].

Частично ответ на вопрос о сроках снижения ЧЗ у детей на фоне йодной профилактики дает проспективное 5-летнее исследование, проведенное в Западной Африке (Берег Слоновой Кости) до программы всеобщего йодирования соли и после ее начала [13]. Концентрация ЙМ у детей возросла с 28 до 161 мкг/л в течение 1-го года программы, что указывало на восстановление адекватного обеспечения питания йодом. Также быстро снизились средняя концентрация ТТГ и количество детей с увеличенным уровнем ТТГ. Через 4 года после начала всеобщего йодирования соли средний ОЩЖ снизился на 56%. При этом процент снижения был выше у младших детей (-63%) по сравнению с более старшими (-41%). До начала профилактики ЧЗ была выше у детей младшего возраста (от 5 до 9 лет) по сравнению с более старшими (от 10 до 14 лет). Напротив, исследования, проведенные через 2, 3 и 4 года после начала йодной профилактики, пока-

зали более высокую частоту ЧЗ у детей старшего возраста (52% на 4-м году исследования, в то время как у детей младшего возраста — 19%). Через 4 года после нормализации уровня ЙМ у 29% детей сохранялось увеличение ЩЖ.

Существует несколько объяснений причин этого феномена. Как известно, эндемический зоб является компенсаторным увеличением ЩЖ в ответ на гиперстимуляцию ТТГ, которое позволяет ЩЖ максимально утилизировать циркулирующий в крови йод. В описанном выше исследовании средняя концентрация ТТГ у детей быстро снижалась на фоне йодной профилактики и спустя 1 год она была увеличена только у 2–3% детей. Таким образом, сохранение повышенной ЧЗ не было связано с гиперстимуляцией ЩЖ ТТГ. Также это нельзя объяснить и развитием аутоиммунного тиреоидита. По мнению Aghini-Lombardi и соавт. [6], увеличенные ЩЖ у детей, проживавших первые годы жизни в условиях дефицита йода в питании, могут полностью не редуцироваться на фоне нормализации потребления йода при массовом йодировании соли. Если эта гипотеза правдива, то для снижения ЧЗ в популяции до уровня ниже 5% по сути дела должна вырасти новая возрастная когорта детей. Таким образом, для снижения ОЩЖ у детей 9–10 лет ниже справочных показателей [13] также необходимо не менее 10 лет.

Исходя из этого можно сделать заключение, что оценка ОЩЖ и ЧЗ у детей в качестве критерия адекватности неэффективна в течение первых лет программы массовой йодной профилактики. В этот период скорее всего будет наблюдаться повышенная ЧЗ, связанного с резидуальным эффектом предшествующего дефицита йода. В этот период наиболее точным и надежным критерием адекватности программы всеобщего йодирования соли должно быть определение ЙМ у репрезентативной группы населения.

Устойчивость — важнейшее условие эффективности программ всеобщего йодирования соли

Печальный опыт советской программы профилактики эндемического зоба показывает, что прекращение массового йодирования соли достаточно быстро оборачивается возвращением случаев зоба и даже кретинизма [1], и такие случаи в мировой практике не единичны [12]. В этой связи наиболее важным компонентом устойчивости национальных программ является наличие законодательства или иного нормативного акта, регулирующего обязательное йодирование пищевой поваренной соли. Такое законодательство существует в 109 из 130 стран, где ЙДЗ являются проблемой.

Как показало когортное исследование, проведенное в Марокко, через 1 год после начала программы массового йодирования соли произошло повышение концентрации ЙМ до 100 мкг/л и более, снижение концентрации ТТГ и тироксина в крови, а также ОЩЖ на 34%. Но уже через 5 мес после прекращения (по экономическим причинам) массового йодирования соли медиана концентрации ЙМ снизилась до 19 мкг/л, что указывало на восстановление тяжелого йодного дефицита; ОЩЖ стал быстро увеличиваться, а частота случаев гипотиреоза у детей (повышенного ТТГ, сниженного тироксина) даже превысила исходные показатели. Возможно, дети более чувствительны, чем взрослые, к подобным перепадам в поступлении йода в организм за счет более быстрого его метаболизма в ткани ЩЖ.

Устойчивость программ всеобщего йодирования соли на национальном уровне в настоящее время является важнейшей проблемой. После первоначального периода энтузиазма правительства некоторых стран переключают внимание и ресурсы с программы йодирования соли на решение других неотложных проблем здравоохранения. Потенциально это опасно тем, что без надлежащего контроля профилактические программы могут рухнуть и при этом будет быстро погребен тот прогресс, на достижение которого были потрачены многие годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1950–2002 г.) — М., 2003.
2. Герасимов Г. А., Акопян Т. Е., Басалисян М. С. и др. // Клинический и экспериментальный тиреологический журнал. — 2006. — Т. 2, № 3. — С. 51–55.
3. Герасимов Г. А., Оразов Г. А., Назаров Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т. 52, № 4. — С. 13–16.
4. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. — М., 2006.
5. Отчет по мониторингу программы всеобщего йодирования соли в Туркменистане. — Ашхабад, 2006.
6. Aghini-Lombardi et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1997. — Vol. 82. — P. 1136–1139.
7. Delange F. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 136. — P. 180–187.
8. Gutekunst R., Teichert H. Iodine Deficiency in Europe: A Continuing Concern. — New York, 1993. — P. 109–188.
9. Jooste P., Weight M., Lombard C. / Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71. — P. 75–80.
10. Vitti P., Delange F., Pinchera A. et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 1226–1228.
11. World Health Organization Micronutrient Deficiency Information System. On line at: <http://www3.who.int/whosis/micronutrient>
12. Zimmermann M. J. // Nutrition. — 2004. — Vol. 134. — P. 1673–1677.
13. Zimmermann M. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 79. — P. 231–237.

Поступила 13.04.07

© Т. И. УСТИНКИНА, 2007

УДК 616.64-008.64-092:612.43

Т. И. Устинкина

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ НАРУШЕНИЙ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Половая система реализует фундаментальную биологическую функцию сохранения и поддержания процесса жизни. Гаметогенез обеспечивает репродукцию целого — организма, а стероидогенез через влияние половых гормонов на процесс транскрипции генов участвует в клеточной репродукции частного — белковых веществ в этом организме. Репродукция является основным и самым сложным свойством жизни.

Излагаемая в настоящей работе концепция физиологии и патологии функции половых желез основывается на синтезе фактов и положений фундаментальных медико-биологических наук с результатами собственных клинических исследований по этиопатогенезу нарушений мужской репродуктивной функции, на осмыслении взаимосвязей между половыми и гормональными клетками гонад с позиции общебиологической роли и онтогенеза половой системы [4, 16], теории функциональных систем [1, 9]. Продуктивное соподчинение половых и соматических клеток (без этого жизнь в общебиологическом плане невозможна) четко прослеживается на протяжении онтогенеза как в физиологии, так и в генезе нарушений функции половых желез.

Роль половых клеток в эмбриогенезе и структурно-функциональной организации репродуктивной системы

Наследственная информация об организмах, от которых произошли половые клетки, при оплодотворении и образовании зиготы передается следующему поколению, развитие которого обеспечивается экспрессией генов. В процессе деления зиготы, переходящего в дробление и формирование двухслойного диска, обособляются полярные клетки бластодермы, которые пролиферируют и становятся первичными половыми клетками [8], дифференцирующимися исключительно в направлении репродуктивной функции. Тем самым четко разделяются вейсмановский, так называемый "зачатковый", и соматический пути (генеративная и соматическая части выступают раздельно еще на доклеточном уровне жизни). По ходу онтогенеза половые клетки приобретают функцию сохранения и передачи информации о себе следующему — внучатому поколению, тогда как соматические клетки, многократно дифференцируясь, специализируются в различных направлениях с одной биологической целью — обеспечить среду для половых клеток [4].

Развитие половой системы начинается при оплодотворении. Половая X-хромосома яйцеклет-

ки и X- или Y-хромосома сперматозоида формируют женский XX или мужской XY генетический пол диплоидной зиготы. Экспрессия генов локуса SR γ (секс-детерминирующего региона Y-хромосомы) первичных половых клеток, мигрирующих в зачаток гонады, направляет дифференцировку эпителиальных клеток полового валика в клетки Сертоли, а мезенхимных — в клетки Лейдига, т. е. происходит дифференцировка гонадного пола [30, 41, 47]. Секретируемые клетками Сертоли фактор регрессии мюллеровых протоков и клетками Лейдига тестостерон направляют дифференцировку внутренних и наружных гениталий в мужском направлении [15, 25], устанавливается фенотипический пол (рис. 1).

Под влиянием половых гормонов формируются и органы, которые будут участвовать в регуляции функции гонад. К 6-й неделе эмбрионального развития происходит втягивание эктодермы первичной глотки и образование кармана Ратке (зачатка аденогипофиза), проксимальная часть которого в дальнейшем атрофируется, и аденогипофиз становится железой внутренней секреции. К 11-й неделе появляется диэнцефальная пластинка — предшественник гипоталамуса, а к 16-й неделе — зрительный перекрест и гипофиз. К 20-й неделе с формированием гипоталамо-гипофизарного комплекса заканчивается половая дифференцировка мозга [6]. Нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь взаимосвязей становится механизмом саморегуляции половых клеток в условиях целого организма. Далее гонациты мужских гонад дифференцируются в сперматогонии, женских гонад — в оогонии. Сперматогонии вступают в процесс сперматогенеза только в пубертатном периоде.

В дефинитивной репродуктивной системе половые клетки активно взаимодействуют с клетками Сертоли, которые продолжают играть ключевую роль во взаимосвязях половых клеток с организмом [2, 5]. При взаимодействии со сперматогониями и сперматоцитами клетки Сертоли секретируют ингибин — основное вещество, тормозящее гонадотропную функцию гипофиза в отношении ФСГ, его димер активин, андрогенсвязывающий белок, ароматазу, локально конвертирующую тестостерон в эстрадиол, многочисленные факторы роста и другие биологически активные вещества, обеспечивающие эндокринные, паракринные и аутокринные эффекты [19, 21, 22, 32, 37]. С обратным регулирующим участием ФСГ клетки Сертоли вырабатывают и секретируют вещества, участвующие в регуляции процессов митоза и мейоза в сперматогенезе [34].

В клетках Лейдига эндогенный холестерин под воздействием системы ферментов конвертируется в андрогены, поступающие непосредственно в кровообращение. В организме андрогенные эффекты обуславливают главным образом тестостерон и его метаболит 5- α -дигидротестостерон [7]. Преобразование тестостерона в 5- α -дигидротестостерон происходит непосредственно в клетках-мишенях под воздействием 5- α -редуктазы. Часть андрогенов ароматизируется, превращаясь в эстрогены. Ферментная система ароматизации распространена во многих тканях и органах, в том числе в головном мозге. Регуляция продукции тестостерона в значительной мере осуществляется на клеточном уровне самих гонад; так, активаторами синтеза тестостерона являются секреторные продукты клеток Сертоли ингибин и инсулиноподобный фактор роста, ингибиторами — эпидермальный фактор роста, интерлейкин-1 и др. [27]. В местной регуляции участвует и сам тестостерон через влияние на ЛГ-рецепторы и ароматизацию клетками Сертоли [45]. Центральная регуляция стероидогенеза в гонадах осуществляется ЛГ, импульсная секреция которого приводит к дискретной секреции тестостерона [20].

Тестостерон транспортируется альбумином и связывающим половые гормоны глобулином, причем сами гормоны регулируют синтез белков, осуществляющих их собственную транспортировку [38]. В клетки-мишени проникает только свободный тестостерон. Он составляет 1—3% от общего содержания тестостерона в сыворотке. Связывание тестостерона с рецептором, локализованным в клеточном ядре, влияет на транскрипцию множества генов. Наиболее яркими эффектами тестостерона являются процессы половой дифференцировки, роста и полового развития, поддержания мужского фенотипа в целом.

Гипоталамо-гипофизарный комплекс в обратной регуляции половых желез

Гуморальная информация организма, преобразованная в нейроэндокринные сигналы, интегрируется в гипоталамусе. Под влиянием нейротрансмиттеров клетки гипоталамуса секретируют либерины, в частности гонадолиберин — нейрогормон, участвующий в регуляции гормональной функции половых желез, в основном через стимуляцию гонадотропоцитов аденогипофиза, кодирующих био-

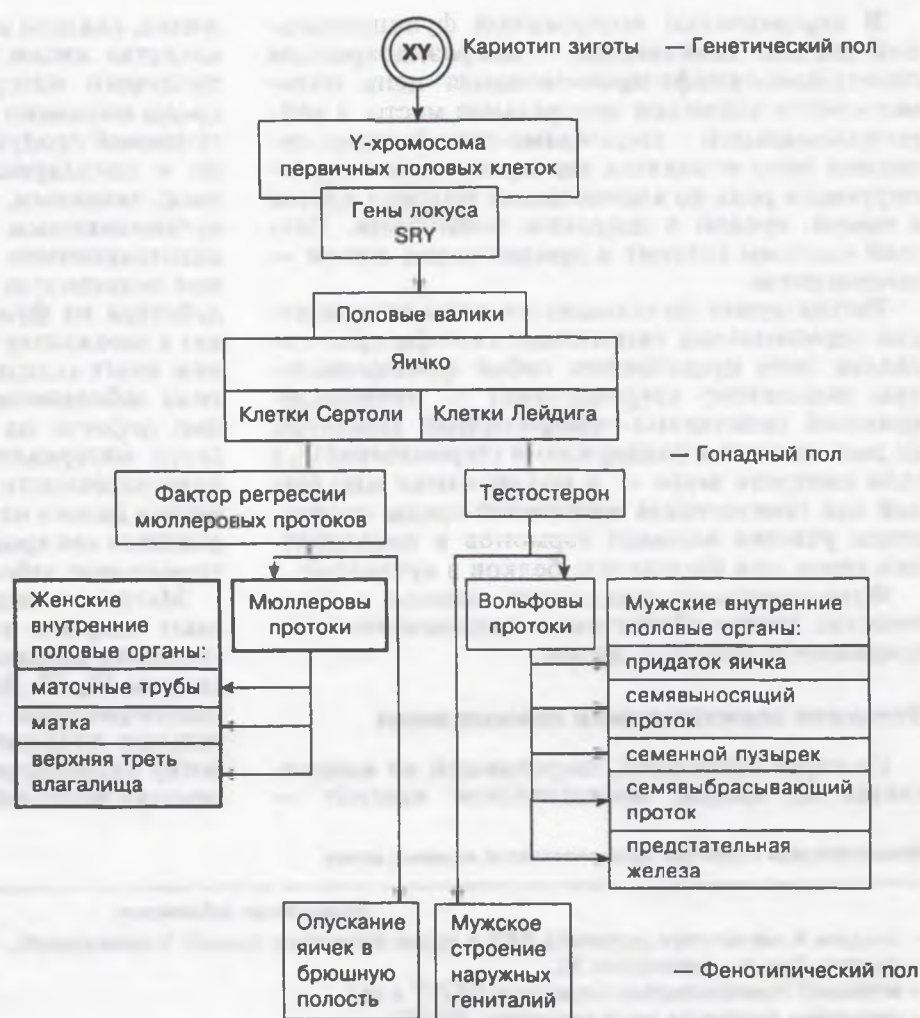


Рис. 1. Дифференцировка мужского пола.

синтез ФСГ и ЛГ [40]. На секрецию гонадотропных гормонов определенное влияние оказывают моноаминовые нейрогормоны [31]. Выделение нейротрансмиттеров и нейрогормонов модулируется половыми гормонами, рецепторы к которым распространены во всех отделах мозга, в коре, подкорковых структурах, гипоталамусе [36, 43].

Рецепторы к ФСГ расположены на клетках Сертоли, к ЛГ — на клетках Лейдига. Селективная секреция ФСГ либо ЛГ осуществляется не столько веществами гипоталамического происхождения и половыми гормонами, сколько ингибином, продуцируемым клетками Сертоли [42]. При этом следует подчеркнуть, что биосинтез ингибина происходит при обязательном поступлении сигналов от половых клеток, ингибин избирательно подавляет как базальный синтез и секрецию ФСГ, так и стимулированный гонадолиберин [23]. В свою очередь вырабатываемые клетками Лейдига половые гормоны оказывают дозозависимое отрицательное воздействие на секрецию ЛГ. Таким образом, половые клетки не только иницируют процессы половой дифференцировки и организации гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи саморегуляции, но и оказывают определяющее воздействие на ее функционирование (рис. 2).

В иерархически построенной функциональной системе гаметогенез — нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь половые клетки занимают центральное место, а нейрогормональная гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи отводится интеграционно-координирующая роль во взаимосвязях половых клеток с сомой, средой в широком понимании. Роль этой системы состоит в продвижении жизни — гаметогенезе.

Регуляторная по отношению к половым клеткам гормональная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь представляет собой функциональную подсистему стероидогенез — нейроэндокринный гипоталамо-гипофизарный комплекс. Ее роль состоит в поддержании стероидогенеза, а если смотреть шире — в поддержании адекватной для гаметогенеза жизненной среды посредством участия половых гормонов в транскрипции генов при биосинтезе белков в организме.

Функциональная взаимосвязь половых и соматических клеток обеспечивает эволюционную непрерывность процесса жизни.

Этиология недостаточности половых желез

Со структурой ДНК, породившей во взаимосвязях со средой биологическое явление —

жизнь, связано и индивидуальное биологическое качество жизни. Аномалии в организации генетического материала, отклонения в условиях среды вызывают серьезные изменения в каскадах геномной продукции, приводящие соответственно к последующим внутриклеточным, клеточным, тканевым, органным, наконец системным организменным проявлениям компенсаторно-адапционного характера. Эти реакции, изменяя эндогенную среду и тем самым обратно воздействуя на функционирование генома, приводят к множеству частных дезадаптаций, в конечном итоге складывающихся в клиническую картину заболеваний. В зависимости от локализации дефекта на уровне организации генетического материала этиологическое многообразие недостаточности половых желез, приведенное ниже в далеко не исчерпывающем виде, рассматривается как хромосомные, генные и мультифакториальные заболевания.

Методы генодиагностики уже сегодня позволяют вскрыть этиологическое многообразие и сущность синдромов, протекающих с гипогонадизмом [3, 33, 35, 39]. В перспективе геномная классификация ориентирована на фундаментальные исследования, имеющие целью разработку патогенетических и этиотропных методов лечения болезней.

Этиологическая структура недостаточности половых желез

Хромосомные заболевания:

- синдром Клайнфельтера (трисомия XXУ и другие варианты с лишней Х-хромосомой),
- синдром Тернера (моносомия Х),
- истинный гермафродитизм (мозаицизм XX/XY и др.),
- смешанная дисгенезия гонад (мозаицизм Х0/XY),
- "чистая" агенезия гонад (абберрации половых хромосом),
- синдром Патау (трисомия 13),
- синдром Эдвардса (трисомия 18),
- синдром Дауна (трисомия 21).

Генные заболевания:

- синдром Денис—Дреша и WARG-синдром (мутация гена, участвующего в развитии урогенитального синуса),
- "чистая" агенезия гонад (мутация гена в локусе, определяющем гонадный пол),
- адреногенитальный синдром (мутация гена, кодирующего один из ферментов стероидогенеза):
 - недостаточность 20,22-десмолазы,
 - недостаточность 3-β-гидроксистероид дегидрогеназы,
 - недостаточность 17-α-гидроксилазы,
 - недостаточность 21-гидроксилазы,
 - недостаточность 11-β-гидроксилазы,
 - недостаточность 17,20-лиазы (десмолазы);
- синдромы андрогенной резистентности: синдром Рейфенштейна, тестикулярная феминизация, мужской псевдогермафродитизм (мутация гена рецепторов андрогенов),
- синдром Каллманна (мутация гена одного из факторов, участвующих в морфогенезе гипоталамуса),
- Сертоли-клеточный синдром, остановка сперматогенеза на стадии сперматоцитов, на стадии ранних сперматид (мутация в локусе Y-хромосомы, связанном со сперматогенезом),
- синдром Картагенера (мутация гена динсина),
- гемохроматоз (связан с геном HFE),
- дистрофическая миотония (мутация в гене протеинкиназы мышечной дистрофии),
- синдром Нуна (наличие специфического для синдрома мутантного гена NSI).

Мультифакториальные заболевания:

- соматические и системные заболевания,
- генитальные инфекции и воспалительные заболевания,
- варикозное расширение вен семенного канатика,
- обусловленные экзогенными факторами,
- аутоиммунные,
- ятрогенные.

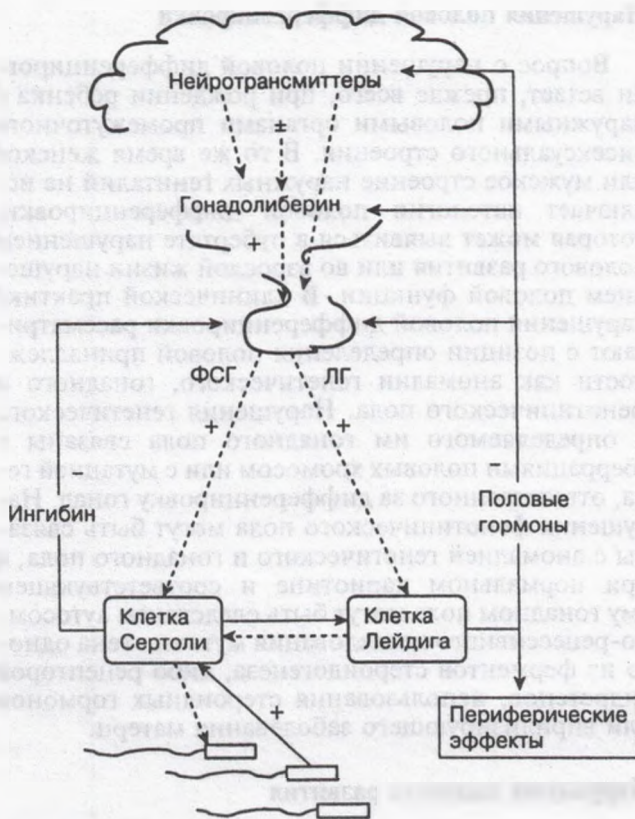


Рис. 2. Прямые (—) и обратные (---) связи в системе гаметогенез — нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь.

Нейроэндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь в патогенезе недостаточности половых желез

Развитие половых клеток протекает в неразрывной связи с развитием соматических клеток и сомы в целом. Функционально сома играет роль среды, а половые клетки — активные участники жизненного процесса, формирующегося в этой среде и воздействующего на нее, роль диспетчера в этой среде отводится нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи взаимосвязей.

Возмущения в среде (генетического или негенетического характера) являются источником aberrаций половых клеток, при превышении некоего порогового изменения состояния половых клеток их количество понижается [10, 11]. С дефицитом половых клеток связано изменение эндокринной функции клеток Сертоли: понижается биосинтез ингибина, основного гормона, избирательно подавляющего секрецию ФСГ в гипофизе [10—14, 24, 28, 29, 44]. Недостаточность ингибина влечет за собой по механизму обратной связи усиление активности гонадотропцитов аденогипофиза, повышаются биосинтезы и секреция ФСГ. Связывание ФСГ с рецепторами на клетках Сертоли в физиологических условиях вызывает усиление их функциональной активности, однако в условиях дефицита сигналов прямой связи от половых клеток этого не происходит [18]. Тем самым формируется порочный круг во взаимоотношениях клеток Сертоли с аденогипофизом (рис. 3).

Расстройство эндокринной и паракринной функции клеток Сертоли сопровождается, помимо дефицита ингибина, изменением секреции факторов роста, андрогенсвязывающего белка, ароматизации тестостерона, способствует гиперсекреции ЛГ [11—13, 17, 46]. Регуляция гонад начинает работать в режиме постоянного напряжения. Сверхфизиологическая стимуляция аденогипофизом и расстройство информации от клеток Сертоли приводит к гиперплазии клеток Лейдига, что какое-то время поддерживает вполне достаточный стероидогенез [46]. С наступлением декомпенсации функции клеток Лейдига, наблюдаемой в гиперстимулированном яичке [26], связаны соматические проявления гипогондизма (рис. 4).

В последовательности включения гормональных механизмов в патогенез недостаточности половых желез можно отметить [11, 12] следующие стадии (количественные изменения) или степени (качественные изменения).

I стадия — нарушение структурно-функционального состояния половых клеток, гормональные клетки яичек не изменены (уровень гонадотропных и половых гормонов в крови соответствует возрастной норме).

II стадия — нарушение структурно-функционального состояния и дефицит половых клеток, нарушение гормональной функции клеток Сертоли (уровень ФСГ повышен, ЛГ и тестостерона — в пределах нормы).

III стадия — отсутствие или крайний дефицит половых клеток, расстройство эндокринной функции клеток Сертоли, гиперплазия клеток Лейдига (уровень ФСГ и ЛГ повышен, тестостерона — в пределах нижних границ нормы).

IV стадия — атрофия герминативного эпителия, декомпенсация гормональной функции клеток

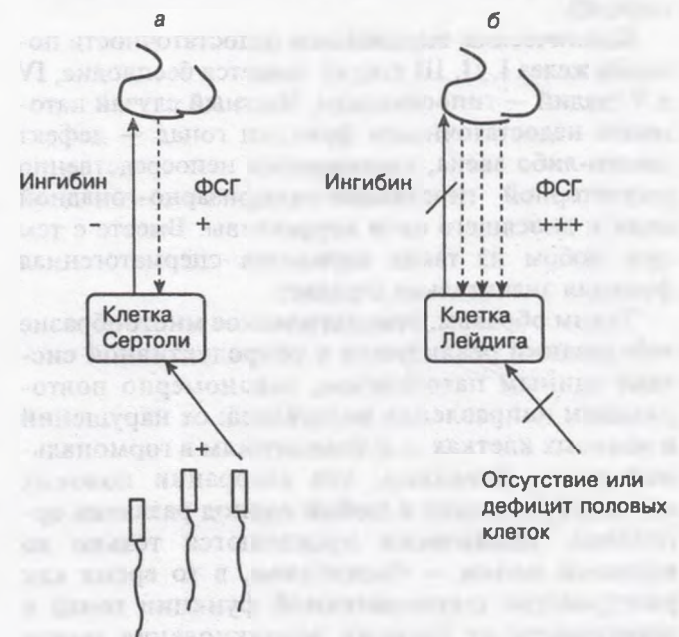


Рис. 3. Взаимосвязь половых клеток с клетками Сертоли в регуляции секреции ФСГ.

а — в норме; б — при дефиците половых клеток.

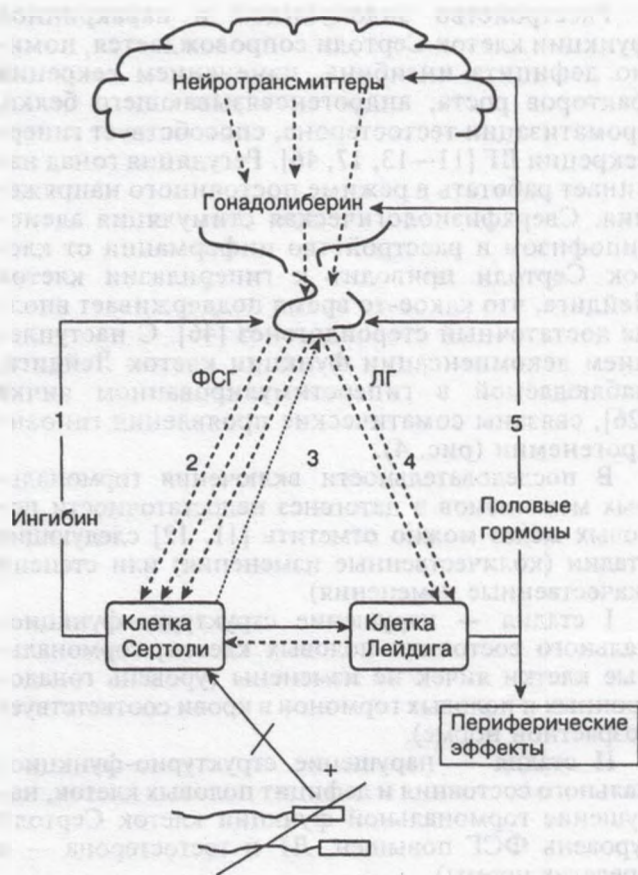


Рис. 4. Последовательность вовлечения гормональных механизмов в патогенез недостаточности половых желез.

Сертоли и Лейдига (уровень ФСГ и ЛГ высокий, тестостерона — пониженный).

V стадия — агенезия половых желез (уровень ФСГ и ЛГ крайне высокий, тестостерона — крайне низкий).

Клиническим выражением недостаточности половых желез I, II, III стадий является бесплодие, IV и V стадий — гипогонадизм. Частный случай патогенеза недостаточности функции гонад — дефект какого-либо звена, касающегося непосредственно регуляторной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи и вносящего свои коррективы. Вместе с тем при любом из таких вариантов сперматогенная функция значительно страдает.

Таким образом, этиологическое многообразие заболеваний реализуется в репродуктивной системе единым патогенезом, закономерно повторяющим направление онтогенеза: от нарушений в половых клетках — к изменениям в гормональной цепи. Очевидно, что aberrации половых клеток, возникшие в любой период развития организма, клинически проявляются только во взрослой жизни — бесплодием, в то время как расстройство стероидогенной функции гонад в зависимости от времени возникновения может проявиться нарушением половой дифференцировки гениталий, нарушением полового развития, нарушением половой функции.

Нарушения половой дифференцировки

Вопрос о нарушении половой дифференцировки встает, прежде всего, при рождении ребенка с наружными половыми органами промежуточного бисексуального строения. В то же время женское или мужское строение наружных гениталий не исключает патологии половой дифференцировки, которая может выявиться в пубертате нарушением полового развития или во взрослой жизни нарушением половой функции. В клинической практике нарушения половой дифференцировки рассматривают с позиции определения половой принадлежности как аномалии генетического, гонадного и фенотипического пола. Нарушения генетического и определяемого им гонадного пола связаны с aberrациями половых хромосом или с мутацией гена, ответственного за дифференцировку гонад. Нарушения фенотипического пола могут быть связаны с аномалией генетического и гонадного пола, а при нормальном кариотипе и соответствующем ему гонадном поле могут быть следствием аутосомно-рецессивного наследования мутации гена одного из ферментов стероидогенеза, либо рецепторов андрогенов, использования стероидных гормонов или вирилизующего заболевания матери.

Нарушения полового развития

Симптомом нарушения полового развития, устанавливаемым при рождении или в раннем возрасте, является отсутствие одного или обоих яичек в мошонке, что часто сопровождается другими соматическими пороками, а может быть единственным проявлением заболевания. Отсутствие яичка связано либо с агенезией (анорхия), либо с нарушением опускания (крипторхизм).

В детском и юношеском возрасте признаком нарушения полового развития является преждевременное либо отсроченное появление признаков полового созревания. Различают истинное и ложное преждевременное половое развитие. Истинное преждевременное половое развитие происходит с ранней активацией системы гаметогенез — нейро-эндокринная гипоталамо-гипофизарно-гонадная цепь, поэтому его называют полным и завершенным. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной гиперсекрецией половых гормонов или ХГ. Оно всегда неполное и незавершенное, не сопровождается активацией гаметогенеза, может быть гетеросексуальным — проявиться у девочки неполными вторичными мужскими половыми признаками, а у мальчика — женскими, т. е. фенотип может не соответствовать генетическому и гонадному полу.

Задержка полового развития наблюдается при дефиците половых гормонов и характеризуется отсутствием появления вторичных половых признаков у мальчика старше 14 лет. Запоздывание физиологического закрытия эпифизарных зон роста в таком случае приводит к тому, что трубчатые кости продолжают расти и телосложение приобретает евнухоидные черты. Патологическую задержку полового развития обуславливает первичный либо вторичный гипогонадизм.

Нарушения половой функции

Нарушение половой функции проявляется бесплодием либо бесплодием и симптомами недостаточности андрогенов, объединяемыми понятием гипогонадизм.

Бесплодием называют неспособность мужчины к оплодотворению, если при регулярной половой жизни без контрацепции на протяжении 1–2 лет беременности от него не наступают. Основная причина мужского бесплодия — это нарушение сперматогенной функции яичек. У большинства страдает структурно-функциональное состояние только половых клеток. В этиологической структуре бесплодия первенствуют мультифакториальные заболевания, хромосомные и генные болезни, преобладающие при гипогонадизме, встречаются относительно редко [10, 11].

Гипогонадизм характеризуется симптомами недостаточности андрогенов. Различают первичный (гипергонадотропный) и вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм. Первичная недостаточность половых желез протекает с гиперсекрецией гонадотропных гормонов гипофиза, вторичная — в условиях дефицита гонадотропной стимуляции. Такое разделение, основанное на содержании тестостерона и гонадотропных гормонов в крови, весьма условно. Картина дефицита андрогенов, вплоть до формирования женского фенотипа у больного с мужским генетическим и гонадным полом, может быть при нормальном биосинтезе гормонов, если их рецепция нарушена. Гонадотропная недостаточность может являться следствием как заболевания гипоталамо-гипофизарного уровня, так и избыточной продукции половых гормонов вне гонад либо их экзогенного введения. Вместе с тем разделение на первичную и вторичную недостаточность функции гонад весьма удобно в плане топической диагностики. В целом первичная недостаточность встречается примерно на 2 порядка чаще, чем вторичная.

Подытоживая рассмотрение общих вопросов эндокринологии мужской половой системы, можно еще раз отметить следующее.

1. Первичные половые клетки, детерминируя дифференцировку гонад, тем самым инициируют организацию саморегуляции посредством нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи взаимосвязей.

2. Этиологическое многообразие хромосомных, генных и мультифакториальных заболеваний реализуется в репродуктивной системе единым патогенезом, закономерно повторяющим направление онтогенеза: от нарушения состояния половых клеток — к изменениям состояния гормональных клеток гонад, компенсаторному повышению стимулирующего влияния гипоталамо-гипофизарного комплекса, и, наконец, декомпенсации стероидогенной функции. Частным случаем патогенеза недостаточности половых желез является дефект собственно в гормональной цепи, но и в таком варианте состояние половых клеток грубо нарушается.

3. Нарушения состояния половых клеток, не выходящие за пределы пороговых изменений, порождающих декомпенсацию гормональной функции гонад, проявляются бесплодием.

4. Превышение неких пороговых изменений половых клеток, приводящее к их дефициту, влечет за собой череду изменений в функциональном состоянии нейроэндокринной гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи, завершающуюся расстройством стероидогенеза в гонадах.

5. Недостаточность стероидогенной функции половых желез в зависимости от времени возникновения в онтогенезе сопровождается картиной нарушения половой дифференцировки гениталий, полового развития или половой функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М., 1975.
2. Данилова Л. В. // Современные проблемы сперматогенеза. — М., 1982. — С. 25–72.
3. Курило Л. Ф., Шилейко Л. В., Сорокина Т. М., Гришина Е. М. // Вестн. РАМН. — 2000. — № 5. — С. 32–36.
4. Нейфах А. А., Лозовская Е. Р. Гены и развитие организма. — М., 1984.
5. Райцина С. С. // Современные проблемы сперматогенеза. — М., 1982. — С. 73–107.
6. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. — Киев, 1982.
7. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М., 1981.
8. Семенова-Тян-Шанская А. Г. Происхождение, дифференцировка и миграция гонцитов у ранних зародышей человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1973.
9. Уголев А. М. Естественные технологии биологических систем. — Л., 1987.
10. Устинкина Т. И., Ткачук В. Н., Потин В. В. и др. // Вестн. АМН СССР. — 1987. — № 1. — С. 77–83.
11. Устинкина Т. И. Этиологическая и патогенетическая структура бесплодия в семье: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990.
12. Устинкина Т. И. // Клин. мед. и патофизиол. — 1999. — № 2. — С. 54–57.
13. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — № 4. — С. 28–30.
14. Устинкина Т. И. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — № 3. — С. 37–39.
15. Фалин Л. И. // Арх. анат. — 1968. — Т. 54, № 3. — С. 3–29.
16. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. — Новосибирск, 1968.
17. Bain J. // Comprehens. Ther. — 1986. — Vol. 12, N 1. — P. 39–48.
18. Bohring C., Krause W. // Andrologia. — 1999. — Vol. 31, N 3. — P. 137–141.
19. Fingscheidt U., Veinbauer G., Khan S. A., Nieschlag E. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 1. — P. 96–100.
20. Franchimont P. // Horm. Res. — 1983. — Vol. 18, N 1. — P. 7–17.
21. Franchimont P., Valcke I. C. // Ann. Endocrinol. (Paris). — 1986. — Vol. 47, N 2. — P. 119–123.
22. Franchimont P. // Ann. Endocrinol. (Paris). — 1987. — Vol. 48, N 6. — P. 441–451.
23. Goldieri M., Monaco L., Stefanini M. // J. Androl. — 1984. — Vol. 5, N 6. — P. 409–415.
24. de Guoeia B. C. A., Pierik F. H., Erenpreiss Y. et al. // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 59, N 1. — P. 136–141.
25. Haqq C. M., King C. Y., Ukiyama E. et al. // Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 1494–1500.
26. Holm M., Meyts E. R.-De., Andersson A.-M. // J. Pathol. — 2003. — Vol. 199, N 3. — P. 378–386.
27. Kerr I., Sharpe R. // J. Androl. — 1985. — Vol. 6, N 2. — Suppl. — P. 84.
28. de Kretser D. M. // Br. Med. Dull. — 1979. — Vol. 35, N 2. — P. 187–192.
29. de Kretser D. M., Burger H. C., Bremner W. J. // The Pituitary and the Testis: Clinical and Experimental Studies / Eds D. M. de Kretser et al. — Berlin, 1983. — P. 12–43.

30. Lopez M., Torres L., Mendez J. et al. // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 62. — P. 1274–1281.
31. Matsubara M., Tango M., Nahagawa K. // Horm. Metab. Res. — 1987. — Vol. 19, N 1. — P. 31–34.
32. Mills H. C. // Int. J. Androl. — 1990. — Vol. 13, N 2. — P. 123–134.
33. Neri G., Opitz J. // Am. J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 89, N 4. — P. 201–209.
34. Nieschlag E., Simoni M., Gromoll J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 51, N 2. — P. 139–146.
35. Ostrer H. // J. Exp. Zool. — 2001. — Vol. 290, N 6. — P. 567–573.
36. Poisson M., Pertuiset B. F., Moguilevsky M. et al. // Rev. Neurol. — 1984. — Vol. 140, N 4. — P. 233–248.
37. Risbridger G. P., Robertson D. M., de Kretser D. M. // Acta Endocrinol. — 1990. — Vol. 122, N 6. — P. 673–682.
38. de Ronde W., van der Schouw Y. T., Pierik F. H. et al. // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 62, N 4. — P. 498–503.
39. Sato N., Katsumata N., Kagami M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1079–1088.
40. Schally A. V., Arimura A., Kastin A. J. // Science. — 1973. — Vol. 179. — P. 341–350.
41. Sincler A. H., Berta P., Palmer M. S. et al. // Nature. — 1990. — Vol. 346. — P. 240.
42. Steinberger A. // Reprod. Endocr. — 1983. — Vol. 1, N 4. — P. 357–364.
43. Sullivan S. D., Moenter S. M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, N 18. — P. 7129–7134.
44. Weinbauer C. F., Galhotra M. M., Nieschlag E. // Int. J. Androl. — 1985. — Vol. 8. — P. 365–375.
45. Winters S., Troen Ph. // J. Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 61, N 5. — P. 842–845.
46. Wu F. C. W., Swanston J. A., Baird D. T. et al. // Clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 16, N 1. — P. 39–47.
47. Zenteno J. C., Jiménez A. L., Canto P. // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 99, N 3. — P. 244–247.

Поступила 28.03.07

◆ ДИСКУССИЯ

© Л. Н. САМСОНОВА, Э. П. КАСАТКИНА, 2007

УДК 616.154:577.175.324]-074

Л. Н. Самсонова, Э. П. Касаткина

НОРМАТИВЫ УРОВНЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В КРОВИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Росздрава, Москва

Одним из наиболее дискуссионных в современной тиреоидологии является вопрос о нормативах уровня ТТГ в крови [4, 10]. Интерес к этой проблеме понятен, так как хорошо известно, что определение концентрации ТТГ в крови считается на сегодняшний день опорным тестом в лабораторной оценке функционального состояния щитовидной железы, которое позволяет своевременно выявлять любое нарушение ее функции, в том числе и на этапе асимптоматической гипер- и гипотироксинемии. Так, повышение содержания ТТГ в крови служит наиболее ранним лабораторным признаком не только явной, но и угрожаемой тиреоидной патологии, в особенности тиреоидной недостаточности. В связи с этим совершенно очевидно, что верификация тиреоидной недостаточности во многом зависит от норматива верхнего предела уровня ТТГ в крови. В настоящее время принято считать, что концентрация ТТГ в крови более 4–5 мЕд/л свидетельствует о снижении функции щитовидной железы.

Настоящая статья является продолжением дискуссии, посвященной нормативам верхнего предела нормы для уровня ТТГ в крови, открытой на страницах как зарубежных, так и отечественных журналов.

Поводом для обсуждения послужили последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США снизить верхний предел нормы для уровня ТТГ в крови с 4 до 2,5 мЕд/л [8]. Основанием для принятия подобных решений стали результаты эпидемиологического исследования

NHANES-III, которые показали, что при обследовании 13 344 лиц, получающих адекватную йодную профилактику, уровень ТТГ в крови выше 2,5 мЕд/л определялся не более чем в 5% случаев [11]. При этом в исследование не включали те группы населения, которые потенциально могли иметь отклонения в функциональном состоянии щитовидной железы [11]. Похожие результаты были получены и в Европейском исследовании SHIP-I [18]. Так, в результате обследования 1488 взрослых лиц в Померании не более чем у 5% уровень ТТГ в крови был выше 2,12 мЕд/л [18].

Следует заметить, что не только после публикации рекомендаций Национальной академии клинической биохимии США, но и задолго до этого в зарубежной литературе стали появляться статьи, свидетельствующие о том, что взрослые пациенты, имеющие уровень ТТГ в крови 2–4 мЕд/л, по ряду клинических признаков и лабораторных тестов отличаются от популяции с уровнем ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л. Так, еще в 1992 г. J. Staub и соавт. показали, что группа взрослых со средним содержанием ТТГ в крови $3,0 \pm 0,3$ мЕд/л демонстрирует гиперэргическую реакцию ТТГ на стимуляцию тиротрипсином, что, как известно, свидетельствует о снижении функционального резерва щитовидной железы [16]. Согласно данным викгемского исследования, в группе лиц, имеющих уровень ТТГ в крови выше 2 мЕд/л, в последующем чаще диагностируется манифестный гипотиреоз [17]. Наконец, у взрослых такой уровень ТТГ ассоциирован с повышенным риском гиперхолестеринемии [7, 9, 14],

эндотелиальной дисфункции [12] и невынашиванием беременности [15]. По нашим данным, такая концентрация ТТГ в крови у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с гипотиреогемией. Так, каждая 8-я (12,5%) женщина репродуктивного возраста, у которой при оценке функционального состояния щитовидной железы определялся уровень ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л, имела сниженный уровень эстрогенов в крови (медиана эстрадиола в этой группе женщин составила 167 пмоль/л), в то время как у всех женщин, имеющих уровень ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л, содержание эстрадиола в пределах нормы (медиана эстрадиола 235,25 пмоль/л; $p = 0,01$) [5].

Более того, у беременных (наиболее уязвимой части населения в плане формирования патологических состояний, ассоциированных с гипотироксинемией) уровень ТТГ в I триместре гестации более 2 мЕд/л является в настоящее время признанным фактором повышенного риска развития гестационной гипотироксинемии. Так, согласно нашим данным, гестационная гипотироксинемия встречается практически у каждой 2-й беременной с диффузным эндемическим зобом, имеющей в I триместре гестации уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л ($p = 0,05$) [2].

Таким образом, подобный уровень ТТГ в крови у взрослых лиц ассоциирован с известным спектром патологических состояний, которые на сегодняшний день являются признанным следствием хронической гипотироксинемии.

В то же время следует подчеркнуть, что все накопленные знания и представления о клиническом и прогностическом значении концентрации ТТГ в крови больше 2, но меньше 4 мЕд/л были получены на основании обследования взрослого населения. Составить мнение о значимости, правомочности и целесообразности выделения именно этого диапазона уровня ТТГ в крови и в педиатрической практике позволяют следующие данные. Так, согласно результатам исследования Д. Е. Шилина (2002 г.), дети и подростки ($n = 114$), имеющие базальный уровень ТТГ в крови выше 2 мЕд/л (в среднем $2,57 \pm 0,06$ мЕд/л), отличаются от детей и подростков ($n = 475$) с базальным уровнем ТТГ ниже 2 мЕд/л (в среднем $1,19 \pm 0,02$ мЕд/л) [6].

У 94,1% детей ($p < 0,05$) этой группы наблюдается гиперэргический ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином, что свидетельствует о сниженном функциональном резерве щитовидной железы [6]. Согласно данным того же автора, такие дети и подростки имеют достоверно ($p = 0,03$) более высокие концентрации атерогенных фракций липидов, а у девушек-подростков с подобным уровнем ТТГ в крови наблюдаются признаки возрастной незрелости матки и гонад ($p = 0,01$) [6]. Кроме того, такие девушки имеют склонность к полименорее (менструации в среднем длятся по $5,5 \pm 0,3$ дня против $4,7 \pm 0,1$ дня в группе девушек, имеющих уровень ТТГ в крови ниже 2 мЕд/л; $p = 0,01$) и более низкий уровень эстрадиола в крови (среднее содержание эстрадиола 162 ± 23 пмоль/л против 239 ± 22 пмоль/л в группе девушек с концентрацией ТТГ в крови менее 2 мЕд/л; $p = 0,05$) [6].

Согласно нашим данным именно девушки-подростки с уровнем ТТГ в крови выше 2, но ниже 4 мЕд/л наиболее уязвимы в плане формирования функциональных нарушений со стороны репродуктивной системы. Так, по результатам наших исследований каждая 2-я (54%) девушка с подобным уровнем ТТГ в крови имеет менструальную дисфункцию по типу опсоменореи (в то время как только 28% девушек с уровнем ТТГ ниже 2 мЕд/л, $p = 0,032$) [1].

Итак, на наш взгляд, на сегодняшний день достаточно аргументов в пользу того, что уровень ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л у детей также отражает наиболее раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность.

Очевидно, что тиреоидная недостаточность в йоддефицитных регионах имеет свою эволюцию. По нашему мнению, эволюцию тиреоидной недостаточности можно представить следующим образом: 1) нормальный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л, клинические признаки гипотиреоза отсутствуют; 2) нормальный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ выше 4—5 мЕд/л, клинические симптомы гипотиреоза отсутствуют; 3) сниженный уровень свободного тироксина и уровень ТТГ выше 4—5 мЕд/л в сочетании с клиническими признаками гипотиреоза. Две последние стадии тиреоидной недостаточности хорошо известны и классифицируются соответственно как субклинический и манифестный гипотиреоз.

В то же время на сегодняшний день нет единого общепринятого термина, характеризующего уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л. Это вполне объяснимо, так как вопросы терминологии всегда являются самыми сложными. В англоязычной литературе уровень ТТГ в традиционно нормальных пределах, но выше 2 мЕд/л обозначают следующими терминами: "high-normal TSH" [14], "very mild thyroid failure" [15], "a lessened thyroid reserve" [15], "mildest form of subclinical hypothyroidism" [16]. Мы предлагаем для обозначения состояния, отражением которого является уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л, использовать термин "минимальная тиреоидная недостаточность". На наш взгляд, именно он наиболее точно характеризует самую раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность.

В то же время при данном уровне ТТГ функциональные возможности щитовидной железы следует оценивать в зависимости от ее размеров. Так, у лиц без зоба незначительное повышение уровня ТТГ (2—4 мЕд/л) свидетельствует лишь о том, что при нормальных размерах щитовидная железа не способна обеспечить адекватную продукцию тиреоидных гормонов. В данной группе людей подобный уровень ТТГ отражает готовность включения компенсаторных механизмов, приводящих к увеличению размеров щитовидной железы и к нормализации уровня тиреоидных гормонов. Таким образом, у лиц с нормальными размерами щитовидной железы данное состояние еще нельзя классифицировать как патологию, а следует рассматривать как пограничное состояние.

У больных с длительно существующим зобом данный уровень ТТГ свидетельствует о том, что увеличение размеров щитовидной железы не привело к ликвидации гипотироксинемии и, следовательно, не был достигнут необходимый уровень тиреоидных гормонов. Вероятнее всего, в этом случае произошло снижение компенсаторных и функциональных резервов щитовидной железы по причине легкого генетического дефекта морфо- или гормоногенеза. Даже при легкой врожденной несостоятельности щитовидной железы в условиях недостаточного поступления йода формирование зоба не приведет к нормализации тиреоидного статуса, т. е. к ликвидации гипотироксинемии и, следовательно, опасности возникновения йоддефицитных заболеваний.

Мы глубоко убеждены, что использование термина "минимальная тиреоидная недостаточность" в том контексте, в котором он представлен в статье, не только не введет в заблуждение читателей, а напротив, поможет понять суть проблемы и представить эволюцию тиреоидной недостаточности в йоддефицитных регионах.

Следует заметить, что другой, не менее, а может быть, и более важный вопрос данной дискуссии — нуждаются ли в терапии лица с уровнем ТТГ в крови от 2 до 4 мЕд/л. Серьезным аргументом против признания новых нормативов ТТГ в крови зарубежные и отечественные авторы считают опасность расширения показаний для верификации гипотиреоза и лечения такого пациента препаратами левотироксина [4, 10].

На наш взгляд, уровень ТТГ в пределах от 2 до 4 мЕд/л свидетельствует лишь о том, что в регионе йодного дефицита щитовидная железа способна поддерживать идеальное эутиреоидное состояние только при условии адекватного поступления йода. Совершенно очевидно, что при отсутствии адекватной йодной профилактики в регионах даже с умеренным и/или легким дефицитом йода (т. е. на большей части территории России) именно данная степень тиреоидной недостаточности будет по-прежнему встречаться часто и определять формирование медико-социальнозначимых йоддефицитных состояний. Отсюда вывод, что подавляющее большинство лиц, проживающих в данных условиях и имеющих подобный уровень ТТГ в крови, нуждаются лишь в проведении адекватной йодной профилактики. Адекватная йодная профилактика у большинства из них способна поддерживать идеальное эутиреоидное состояние на протяжении многих лет жизни.

Исключение составляют 2 группы лиц. Это в первую очередь беременные с уровнем ТТГ в I триместре гестации выше 2 мЕд/л, т. е. имеющие фактор риска развития гестационной гипотироксинемии [2]. Учитывая исключительную роль нормального уровня материнского тироксина для формирования и созревания центральной нервной системы будущего ребенка и необходимость быстрой и эффективной коррекции гестационной гипотироксинемии, на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения и возражения, что беременным с подобным уровнем ТТГ необходимо лечение препаратами левотироксина. Кроме того, требуется на-

значение препаратов левотироксина лицам, подвергающимся воздействию других (кроме недостатка йода) стромогенных факторов внешней среды или имеющих более выраженные генетически обусловленные дефекты морфо- или гормоногенеза щитовидной железы. Следует подчеркнуть, что речь идет о крайне редких случаях.

При решении вопроса о нормативах уровня ТТГ несколько удивляют современные двойные стандарты, используемые для оценки функционального состояния щитовидной железы у лиц, не получающих лечения, и у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами левотироксина [3, 13]. В связи с этим еще одним веским аргументом в пользу сужения диапазона нормы для уровня ТТГ в крови является то, что подавляющим большинством исследователей признаны и не вызывают возражений значения уровня ТТГ в пределах от 0,5 до 2 мЕд/л как отражающие эутиреоидное состояние щитовидной железы у пациентов, получающих заместительную терапию препаратами левотироксина [3, 13].

Итак, приведенные данные убеждают нас в том, что на сегодняшний день более чем достаточно аргументов в пользу признания факта, что (как у взрослых, так и у детей) уровень ТТГ от 2 до 4 мЕд/л отражает наиболее раннюю по срокам появления и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность, а именно — минимальную тиреоидную недостаточность.

Сужение диапазона нормы уровня ТТГ в крови от 0,5 до 2—2,5 мЕд/л и скорейшее внедрение этих нормативов в практику здравоохранения является необходимым условием для оптимизации ранней диагностики, профилактики, лечения гипотироксинемии и, следовательно, ликвидации йоддефицитных состояний в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буканова С. В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в промышленном мегаполисе с умеренно-легким дефицитом йода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
2. Иващенко В. Н. Тиреоидный, психоневрологический и соматический статус детей, рожденных от матерей с зобом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
3. Касаткина Э. П., Мартынова М. И., Петеркова В. А. и др. // Клинический тиреологический журнал. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 26–27.
4. Фадеев В. В. // Клинический тиреологический журнал. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 5–9.
5. Чубарова Д. Ю. Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
6. Шилин Д. Е. // Лаборатория. — 2002. — № 3. — С. 22–26.
7. Bakker S. J. L., Ter Matten J. C., Popp-Snijders C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1206–1211.
8. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. Vol. 13. — P. 3–126.
9. Bindels A. J., Westendorp R. G., Frolich M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 217–220.
10. Brabant G., Beek-Peccoz P., Jarzab B. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 633–637.
11. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489–499.
12. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 7. — P. 411–414.
13. McDermott M. T., Ridgway C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 585–590.

14. Michalopoulou G., Alevizaki M., Piperinos G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138. — P. 141–145.
15. Prummel M. F., Wiersinga W. M. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 751–755.
16. Staub J. J., Althaus B. U., Engler H. et al. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 92, N 6. — P. 632–642.

17. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55–68.
18. Volzke H., Ludemann J., Robinson D. M. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 803–810.

Поступила 08.06.07

◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.8-009.7-02:[616.833 + 616.379-008.64]-08

Г. Р. Галстян¹, М. Ю. Дробизев², Е. В. Суркова¹, Т. А. Захарчук¹, О. Г. Мельникова¹,
С. И. Дивисенко¹

БОЛЬ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ — ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, ²Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Диабетическая нейропатия (ДН) — одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Большинство клинических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что преобладающая ее форма — дистальная симметричная, поражает около 30% больных диабетом [42]. Основным клиническим проявлением этой формы ДН является снижение (вплоть до полной утраты) чувствительности, которое либо не распознается больным, либо воспринимается как онемение, потеря каких бы то ни было ощущений в нижних конечностях. В то же время у относительного меньшинства пациентов ведущим симптомом в клинике ДН является боль, которая, достигая в ряде случаев высокой интенсивности, нарушает трудоспособность, повседневную активность, сон [13, 24].

Болевой синдром связывают с повреждением в условиях длительной гипергликемии периферических нервов, обеспечивающих болевую чувствительность ноцицептивных нейронов дорзальных (корешковых) ганглиев [31]. В этом случае спонтанно генерируется болевой сигнал, чрезмерно стимулирующий все структуры нервной системы, вовлеченные в процесс восприятия боли, что и способствует появлению этой крайне тягостной симптоматики [14, 19].

Задача эффективной терапии болевого синдрома при ДН предусматривает, прежде всего, подавление первичного болевого сигнала и повышение активности нисходящих антиноцицептивных систем. Первая из двух указанных возможностей достигается за счет снижения экспрессии натриевых, калиевых и кальциевых каналов клеточных мембран ноцицептивных нейронов дорзальных ганглиев или так называемых NMDA-рецепторов [45, 49]. Вторая связана с активизацией различных "антиноцицептивных" медиаторов, среди которых ведущую роль играют эндогенные опиоиды, такие как β-эндорфин и динарфин, а также норадреналин и серотонин. Указанные терапевтические цели обу-

словливают возможность применения для лечения болевого синдрома при ДН широкого круга препаратов: антидепрессантов, антиконвульсантов (нормотимиков), опиоидных анальгетиков, местных анестетиков, антиаритмических препаратов. На практике наиболее интенсивно используются первые 2 группы медикаментозных средств: нормотики¹ (карбамазепин, габапентин, прегабалин, топирамат, ламотригин), а также тимолептики или антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, доксепин, дезипрамин, венлафаксин, милнаципран, дулоксетин, миртазапин, тразадон, сертралин, пароксетин, флуоксетин) [22, 27, 30, 44, 51].

Несомненный интерес вызывает то обстоятельство, что перечисленные препараты применяются и для лечения аффективных расстройств. Это позволяет высказать в порядке рабочей гипотезы предположение о том, что боли при ДН, по крайней мере, отчасти, могут иметь психосоматический характер. Для оценки валидности этой гипотезы целесообразно прежде всего обратиться к обширной литературе, посвященной болевой ДН. На этом пути встречаются существенные затруднения, так как в современной литературе практически не представлены исследования, изучающие клинические особенности телесных ощущений у пациентов с болевой ДН и их патогенез.

Значительное большинство публикаций (некоторые из которых датированы серединой прошлого века) посвящено анализу эффективности применения различных нормотимиков и антидепрессантов для лечения боли при ДН. Так, сообщается о терапевтической эффективности карбамазепина в дозе

¹Впервые антиконвульсанты были использованы для лечения болей, связанных с поражением тройничного нерва. Еще в 1942 г. с этой целью применяли фенитоин, а с 1962 г. — карбамазепин [49]. Антиконвульсанты одно время даже называли антинейропатиками [5].

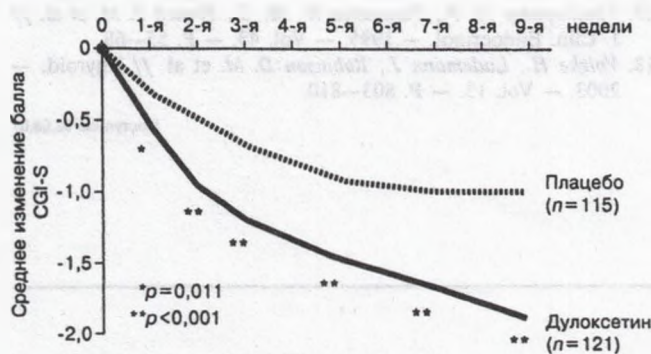


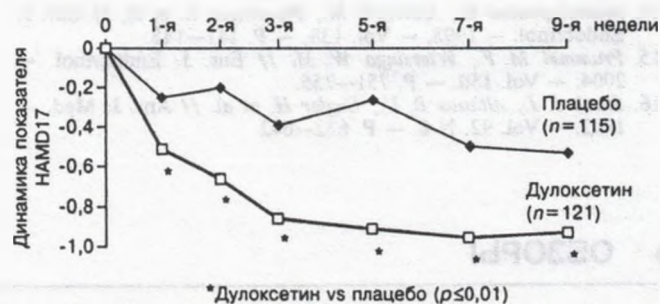
Рис. 1. Эффективность дулоксетина в дозе 60 мг в сравнении с плацебо при лечении депрессий: изменение балла по шкале общего клинического впечатления — тяжесть симптомов (CGI-S) на 1-й неделе терапии и последующих.

200 мг/сут (обследовано 40 пациентов) [52], габапентина в дозе 900—3600 мг/сут (обследовано 165 больных) [4], прегабалина в дозе 300 мг/сут (обследовано 146 пациентов) [36], топирамата в дозе 400 мг/сут (обследовано 323 больных) [34], фениитоина в дозе 300 мг/сут (обследовано 60 пациентов) [12], вальпроевой кислоты в дозе 1200 мг/сут [29].

Аналогичным образом показана эффективность сертралина [22], амитриптилина и мапротилина [50], пароксетина и мелипрамина [39].

К сожалению, методика перечисленных исследований не предоставляет возможностей для уточнения особенностей психического состояния пациентов. В ходе таких работ сопоставляется терапевтическая активность препарата с плацебо (или двух препаратов между собой) в отношении боли, выраженность которой оценивается по 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкале или иным шкалам. Соответственно оценка психического состояния пациента оказывается вне фокуса научного анализа. И, тем не менее, даже в этих исследованиях, казалось бы, весьма далеких от рассматриваемой психосоматической гипотезы происхождения болей при ДН, можно встретить некоторые данные, косвенным образом ее подтверждающие. В этом контексте рассмотрим имеющиеся сведения о комбинированном использовании психотропных препаратов при ДН. Если исходить из чисто соматического происхождения болей, то наиболее оправданным с точки зрения воздействия на болевой синдром может быть сочетанное использование нормотимиков и антидепрессантов, однако в большинстве исследований используются совсем иные комбинации [11]. Так, показано, что эффективность терапии можно повысить за счет сочетания амитриптилина с нейролептиком флуфеназином [6, 15], трициклических антидепрессантов (имипрамин или амитриптилин до 150 мг/сут) — с нейролептиком фенотиазином или транквилизатором клоназепамом [53].

Если обратиться к литературе, так или иначе затрагивающей проблему патогенеза болевой ДН, то можно выделить 2 направления. В рамках первого из них постулируется соматическое происхождение боли. Аргументируя свою позицию, авторы, разде-



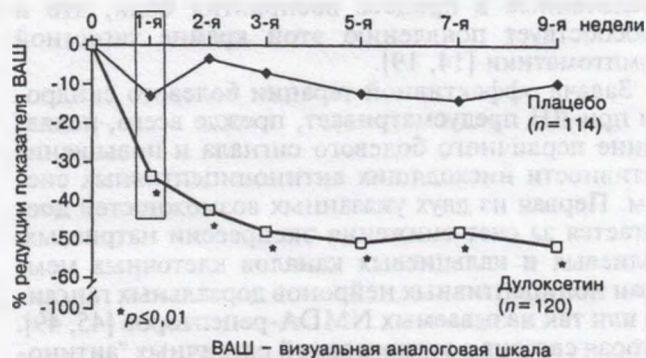
Dunner DL, et al. *Depress Anxiety*. 2003;18(2):53-61.

Рис. 2. Эффективность дулоксетина в дозе 60 мг/сут: редукция симптомов тревоги по шкале Гамильтона (HAMDI7) на 1-й неделе лечения и последующих.

ляющие указанную концепцию, упоминают о самостоятельном антиноцицептивном действии антидепрессантов, которое наступает раньше остальных эффектов [21] и достигается на фоне меньших доз. Подчеркивается также, что в значительном большинстве исследований, посвященных болевой ДН, используются специальные методики для "отсечения" больных с психическими расстройствами (в частности, с депрессиями).

Рассмотрим последовательно эти аргументы. Прежде всего, напомним, что так называемый самостоятельный анальгетический эффект антидепрессантов связан с активацией антиноцицептивных серотонинергических и норадренергических систем. Между тем, современные представления о механизме действия антидепрессантов также ассоциируются с увеличением концентрации серотонина и норадреналина в определенных структурах головного мозга. Существует большое число публикаций, в которых прямо указывается, что значительная эффективность антидепрессантов при лечении хронических болей подтверждает патогенетическую общность этих симптомов с депрессией [40]. Что касается нормотимиков, то и тут антиноцицептивное действие реализуется по тем же механизмам, что и в случае их использования в качестве стабилизаторов настроения [41].

Аргумент, связанный с более быстрым наступлением самостоятельного антиноцицептивного действия психотропных препаратов, также не



Detke MJ, et al. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):308-315.

Рис. 3. Эффективность дулоксетина в дозе 60 мг/сут при болях в спине на 1-й неделе лечения и последующих.

Таблица 1

Эффективность различных антиконвульсантов при лечении болевой ДН полинейропатии [49]

Нормотимик	Количество больных	Доза, мг/сут	Время наступления эффекта
Карбамазепин	16	600	2-я неделя
Габапентин	165	900—3600	2-я неделя
Прегабалин	76	300	1-я неделя
Фенитоин	40	300	48—96 ч
Ламотригин	59	200—400	6-я неделя
Топирамат	214	400	Нет данных
Вальпроевая кислота	52	1200	То же

вполне состоятелен. Для примера обратимся к исследованиям, посвященным клиническим эффектам современного антидепрессанта "двойного действия" — дулоксетина. Так, установлено, что воздействие этого тимоаналептика на симптомы депрессии и тревоги выявляется уже на 1-й неделе терапии (рис. 1—3). Практически в те же сроки начинается редукция тревоги и алгий.

Интересно, что нормотимики, по всей видимости, оказывают (за редким исключением) эффект по сравнению с антидепрессантами еще позднее — на 2-ю неделю терапии (табл. 1).

Наконец, обращает на себя внимание тот факт, что для лечения боли при ДН применяются те же дозы, что и при лечении некоторых психических расстройств [38] (табл. 2).

Обратимся теперь к последнему аргументу авторов, настаивающих на чисто соматогенном происхождении болей при ДН. Как уже упоминалось выше, при изучении этого феномена традиционно пытаются исключить из анализируемого контингента больных лиц с психическими расстройствами и в первую очередь с депрессией. Так, в некоторых исследованиях на основании клинических критериев исключают пациентов с большим депрессивным расстройством и дистимией [21]. В других исследованиях того же эффекта пытаются добиться, применив шкалированные оценки [23]. Очевидно, однако, что такой подход вовсе не исключает "про-

Таблица 2

Сравнительная характеристика суточных доз антидепрессантов, применяющихся для лечения ДН и аффективных расстройств [38]

Препарат	Доза (в мг/сут) при лечении ДН	Доза (в мг/сут) при лечении аффективных расстройств
Антидепрессанты:		
амитриптилин	150—300	100—300
мелипрамин	150—300	100—300
доксепин	25—300	150—300
дулоксетин	20—120	60—120
венлафаксин	150—300	75—300
флуоксетин	20	20—60
пароксетин	20	20—60
сертралин	150	50—200
тразодон	100	100—300
Нормотимики:		
карбамазепин	100—1200	200—400
габапентин	300—3600	900—1800
ламотригин	100—700	100—400

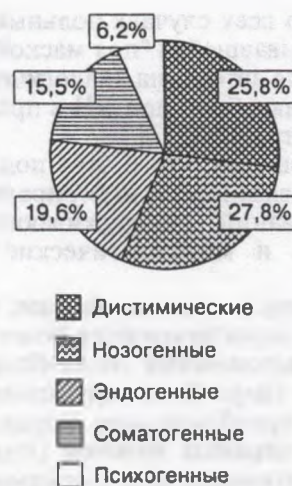


Рис. 4. Соотношение депрессий различной нозологической природы у 97 больных СД.

никновения" в выборку депрессий иной нозологической природы. Действительно, в первом случае (основанном на клинических критериях) нельзя исключить того, что в исследование будут включены больные с нозогенными, соматогенными, психогенными депрессивными состояниями. Между тем, доля этих депрессий в структуре заболеваемости аффективными расстройствами, наблюдающимися у больных СД, по данным некоторых исследований весьма велика. В частности, в недавно проведенной работе показано, что нозогенные, соматогенные и психогенные расстройства наблюдаются почти в половине (49,5%) всех случаев депрессивных состояний [2] (рис. 4).

Еще более сомнительными представляются попытки исключить из выборки больных депрессией при помощи шкал. Достаточно указать, что, если судить по сумме баллов, которую использовали в некоторых исследованиях для "отсечения" пациентов с депрессивными состояниями, то рассматриваемый показатель вовсе не способствует этому [22]. Напротив, весьма вероятно, что среди обследованных оказалось значительное число лиц с легкими депрессиями. Между тем известны исследования, в которых прямо указывается на то, что у больных СД преобладают именно легкие депрессии. Так, S. Friedman с соавт. сообщают о значительном превалировании невротических депрессий (41,4%) над эндогенными (4,8%) у рассматриваемого контингента пациентов [18]. Более того, именно при этих депрессиях чаще всего отмечают боли: при легких, так называемых соматизированных или маскированных депрессиях встречаемость болевого синдрома достигает 54% [1].

Переходя к рассмотрению второй точки зрения, подчеркнем, что она по своей сути противоположна первой. Действительно, авторы, придерживающиеся этой гипотезы, считают, что боли у пациентов с ДН представляют собой симптомы психического расстройства и чаще всего депрессии [43]. Так, W. Turkington на основании обследования 59 больных с болевой ДН и результатов их лечения в течение 10 нед трициклическими антидепрессантами (амитриптилином или имипрамином) пришел к

выводу, что во всех случаях больные страдали депрессией, скрывавшейся "под маской" болевой ДН [47]. Некоторые авторы на аналогичных основаниях рассматривают боли при ДН в пределах соматоформных расстройств [17].

Однако очевидно, что и этот подход не лишен недостатков, связанных с игнорированием результатов исследований, обнаруживающих нейрофизиологические и морфологические особенности болевой ДН.

Так, R. Young и соавт. сообщают, что пациенты с болевой ДН характеризуются более высоким соотношением: автономные (small-fiber)/электрофизиологические (large-fiber) нарушения [54]. Авторы считают, что преобладающее поражение определенного типа нервных волокон (индуцированное различными этиопатогенетическими механизмами) обуславливает клиническую форму ДН. Концепцию существования различных форм: болевой и безболевой ДН поддерживают С. Tsigos и соавт. [46].

В недавней работе С. Quattrini и соавт. исследовали опосредованную симпатической нервной системой периферическую вазоконстрикцию у 5 здоровых лиц, 10 больных СД без ДН, 10 больных с безболевой ДН и 8 — с болевой ДН. Обнаружено значительное нарушение периферического симпатического ответа в последней группе [33]. Авторы предполагают, что местная симпатическая дисфункция может приводить к развитию кожных шунтов и нарушать кровоток, а последующая гипоксия служит триггерным механизмом в возникновении симптомов болевой ДН. Подтверждением такого мнения является облегчение болевого синдрома (хотя и очень умеренное) при местном применении изосорбида динитрата и глицерил тринитрата [35, 55].

Нельзя также не упомянуть о неоднозначных результатах применения патогенетической терапии ДН — воздействию на механизмы развития повреждений периферических нервов. Полученные в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях данные по применению тиктоновой кислоты [56, 57], рубокситаурина [28] показали возможность краткосрочного облегчения болевой симптоматики. С другой стороны, в исследованиях по оценке эффективности ингибиторов альдозоредуктазы, несмотря на отмеченное улучшение нейрофизиологических параметров (скорость распространения возбуждения по нервам) значимой динамики в плане облегчения боли не отмечено [25]. Все это является еще одним подтверждением гетерогенности причин, лежащих в основе развития и формирования нейропатической боли при СД.

В целом очевидно, что при оценке патогенеза болей при ДН следует избегать крайностей. Возможной альтернативой двум представленным подходам является точка зрения, рассматривающая болевой синдром, формирующийся на фоне указанной соматической патологии, в качестве психосоматического расстройства. Во всяком случае, эта точка зрения позволяет объяснить большое число клинических наблюдений. В частности, становятся понятными черты очевидного клинического сходства между болями, наблюдающимися у больных

ДН и психическими расстройствами. Так, боли при ДН весьма разнообразны: "жгучие", "подобные воздействию электричества", "режущие", "сдавливающие", "сжимающие" [10]. Заслуживает внимания и то обстоятельство, что боли сопровождаются иными телесными сенсациями, которые представляют собой достаточно сложные клинические феномены, выходящие за рамки алгической симптоматики. Характерны пульсация, ощущения "ползания мурашек", впечатление хождения по гальке, мраморной поверхности, "песка в носках", а также судороги [10], "прострелы" [37]. Локализация симптомов обычно соответствует "зоне чулок", иногда распространяется на верхние конечности [42]. Отмечаются явления аллодинии¹ [10]. Наконец, обращает на себя внимание, что боли при ДН часто усиливаются ночью [13] и сопровождаются ощущением беспокойства и нарушением сна [32]. Продолжительность болей может быть очень значительной: сообщается о сохранении болевого синдрома в течение 3,5 года и даже 5 лет наблюдения [7, 9].

Между тем указанные описания во многом напоминают разнообразные патологические телесные ощущения, возникающие у больных с депрессиями. Как правило, при депрессиях появляются ноющие, пульсирующие, сверлящие, одно- или двухсторонние, чаще мигрирующие боли [3]. Описаны различные их оттенки: колющие, ломящие, давящие, распирающие, зудящие, с ощущениями щекотания, жжения, сверления, одеревенения [1]. Длительность таких патологических телесных ощущений может достигать нескольких месяцев. Существуют данные, что при тяжелой депрессии (большим депрессивным расстройством) болевой синдром может персистировать годами [16, 20].

Сходство алгических проявлений при ДН и депрессии распространяется на так называемый синдром беспокойных ног [48]. Этот синдром, характеризующийся неприятными ощущениями в ногах, возникающими в состоянии покоя, чаще ночью, и уменьшающимися при движении, наблюдается почти у 50% больных депрессией [8].

Обнаруживаются определенные аналогии между патологическими телесными сенсациями при ДН и конверсионными расстройствами. Для последних, в частности, характерны нарушения чувствительности по типу анестезии в виде чулок или перчаток, гипо- и гиперестезии, ощущения "свинцовой тяжести" в конечностях. Весьма типичны для конверсионного расстройства и такие аномальные кожные ощущения, как жжение, покалывание, онемение, болезненность и т. д.

В свете рассматриваемого подхода становится ясна выявленная в некоторых исследованиях связь между наличием депрессии и возрастом интенси-вности боли при ДН [26]. Так, Т. Tolle и соавт. соотносят выраженность болей у пациентов с ДН (140 наблюдений) с проявлениями имеющейся у них депрессии (43%) [44]. Аналогичным образом в другом исследовании указывается, что наибольшая

¹Аллодиния (allodynia; греч. allos — иной, другой; odyne — боль) — извращенное восприятие (вид дизестезии), когда любое неболевое раздражение воспринимается как болевое.

выраженность болевого синдрома (оценку производили по визуальной аналоговой шкале) отмечается у больных с депрессиями (28%, оценку производили по госпитальной шкале тревоги и депрессии — HADS-D) по сравнению с пациентами с ДН без аффективной патологии [24].

Очевидно, что представленные данные носят предварительный характер и нуждаются в уточнении. Проявления болевой ДН и алгии при психопатологических расстройствах имеют много общего, в условиях повседневной практики их порой не просто дифференцировать. В связи с этим представляется необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение клинических и патогенетических особенностей алгий у пациентов с болевой ДН. Такие исследования, бесспорно, должны носить междисциплинарный характер, объединяя усилия эндокринологов, неврологов, психиатров.

ЛИТЕРАТУРА

- Бобров А. С. Эндогенная депрессия. — Иркутск, 2001.
- Захарчук Т. А. Депрессивные состояния у больных сахарным диабетом (клиника, психосоматические соотношения, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007.
- Смулевич А. Б., Сыркин А. Л. Психокardiология. — М., 2005.
- Backonja M., Beydoun A., Edwards K. R. et al. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 280. — P. 1831–1836.
- Backonja M. M. // Clin. J. Pain. — 2000. — Vol. 16, N 2. — Suppl. — P. S67–S72.
- Bailla H., Silverblatt C. W. // South. Med. J. — 1981. — Vol. 74, N 4. — P. 417–418.
- Benbow S. J., Chan A. W., Bowsher D. et al. // Diabet. Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 17–21.
- Blattler W., Muhlemann M. // Schweiz. Med. — 1982. — Bd 112, N 4. — S. 115–117.
- Boulton A. J. M., Armstrong W. D., Scarpello J. H. B., Ward J. D. // Postgrad. Med. J. — 1983. — Vol. 59. — P. 556–559.
- Boulton A. J. M. // Clin. Diabet. — 2005. — Vol. 23. — P. 9–15.
- Bruckmann J. U., Hennemann U., Payk T. R. // Pharmacopsychiatr. Neuropsychopharmacol. — 1978. — Vol. 11, N 1 (3). — P. 147.
- Chadda V. S., Mathur M. S. // J. Assoc. Physicians India. — 1978. — Vol. 26. — P. 403–406.
- Corbett C. F. // Diabet. Educ. — 2005. — Vol. 31, N 4. — P. 523–524; 526–528; 530.
- Davies M., Brophy S., Williams R. H. et al. // Diabet. Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1518–1522.
- Davis J. L., Lewis S. B., Gerich J. E. et al. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 238, N 21. — P. 2291–2292.
- Ericsson M., Poston W. S., Linder J. et al. // Disabil. Rehabil. — 2002. — Vol. 24, N 6. — P. 334–340.
- Fishbain D. A., Cutler R. B., Rosomoff H. L., Rosomoff R. S. // Psychosom. Med. — 1998. — Vol. 60, N 4. — P. 503–509.
- Friedman S., Vila G., Timsit J. et al. // Eur. Psychiatry. — 1998. — Vol. 13. — P. 295–302.
- Galer B. S., Gianas A., Jensen M. P. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 47, N 2. — P. 123–128.
- Geerlings S. W., Twisk J. W., Beekman A. T. et al. // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. — 2002. — Vol. 37, N 1. — P. 23–30.
- Goldstein D. J., Lu Y., Detke M. // Pain. — 2005. — Vol. 116. — P. 109–118.
- Goodnick P. J., Jimenez I., Kumar A. // Ann. Clin. Psychiatry. — 1997. — Vol. 9, N 4. — P. 255–257.
- Goodnick P. J., Mendosa L., Kumar A. et al. // Psychosom. Med. — 2000. — Vol. 62, N 3. — P. 461–462.
- Gore M., Brandenburg N. A., Dukes E. et al. // Pain Symptom Manage. — 2005. — Vol. 30, N 4. — P. 374–385.
- Greene D. A., Bochenek W. J., Harati Y. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — Suppl. — P. A92.
- Haythornthwaite J. A., Benrud-Larson L. M. // Clin. J. Pain. — 2000. — Vol. 16, N 2. — Suppl. — P. S101–S105.
- Jaracz J., Rybakowski J. // Psychiatr. Pol. — 2005. — Vol. 39, N 5. — P. 937–950.
- Kempler P. // J. Peripheral Nerv. Syst. — 2003. — Vol. 8. — P. 169–203.
- Kochar D. K., Jain N., Agarwal R. P. et al. // Acta Neurol. Scand. — 2002. — Vol. 106. — P. 248–252.
- Max M. B., Lynch S. A., Muir J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326, N 19. — P. 1250–1256.
- Mendell J., Sahenk Z. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1243–1255.
- Muller-Felber W. // Internist (Berl.) — 2000. — Bd 41, N 5. — S. 429–433.
- Quattrini C., Harris N. D., Malik R. A., Tesfaye S. // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 655–659.
- Raskin P., Donofrio P. D., Rosenthal N. R. et al. // Neurology. — 2004. — Vol. 63. — P. 865–873.
- Rayman G., Baker N. R., Krishnan S. T. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2697–2698.
- Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. // Pain. — 2004. — Vol. 110. — P. 628–638.
- Rull J. A., Quibrera R., Gonzalez-Millan H., Lozano Castaneda O. // Diabetologia. — 1969. — Vol. 5. — P. 215–218.
- Russell D., Stading J. U. S. // Pharmacist. — 2002. — Vol. 27. — P. 56–67.
- Sindrup S. H., Gram L. F., Brosen K. et al. // Pain. — 1990. — Vol. 42, N 2. — P. 135–144.
- Stahl S. M. // J. Clin. Psychiatry. — 2002. — Vol. 63, N 4. — P. 273–274.
- Stahl S. M. // Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. — Cambridge, 2005.
- Tesfaye S. // The Diabetic. Foot. / Eds A. Veves et al. — Totowa; New Jersey, 2006. — P. 105–129.
- Theesen K. A., Marsh W. R. // Drug. Interact. Clin. Pharm. — 1989. — Vol. 23, N 7–8. — P. 572–574.
- Tolle T., Xu X., Sadosky A. B. // J. Diabet. Compl. — 2006. — Vol. 20, N 1. — P. 26–33.
- Tremont-Lukats I. W., Megeff C., Backonja M. M. // Drugs. — 2000. — Vol. 60, N 5. — P. 1029–1052.
- Tsigos C., White A., Young R. J. // Diabet. Med. — 1992. — Vol. 9. — P. 359–365.
- Turkington R. W. // J. A. M. A. — 1980. — Vol. 243, N 11. — P. 1147–1150.
- Ulfberg J., Nystrom B., Carter N., Edling C. // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16, N 6. — P. 1159–1163.
- Vinik A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 8. — P. 4936–4945.
- Vrethem M., Boivie J., Arnqvist H. et al. // Clin. J. Pain. — 1997. — Vol. 13, N 4. — P. 313–323.
- Wilson R. C. // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. — 1999. — Vol. 89, N 9. — P. 468–471.
- Wilton T. D. // S. Afr. Med. J. — 1974. — Vol. 48. — P. 869–872.
- Young R. J., Clarke B. F. // Diabet. Med. — 1985. — Vol. 2, N 5. — P. 363–366.
- Young R. J., Zhou Y. Q., Rodrigues E. et al. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 192–197.
- Yuen K. C., Baker N. R., Rayman G. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 1699–1703.
- Ziegler D. // Textbook of Diabetic Neuropathy / Eds F. A. Gries et al. — Stuttgart, 2006. — P. 211–224.
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 2365–2370.

Поступила 08.06.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.154.577.175.532]-008.61-06:616.12-008.331.1]-079.4

Д. Г. Бельцевич, Н. С. Кузнецов, А. Р. Ирмякова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА И ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся низкорениновой гиперальдостеронемией в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Распространенность ПГА у больных с АГ составляет до 17% от всех случаев АГ и до 35% случаев вторичных (симптоматических) АГ [1, 11, 15, 18, 21]. Источником повышенной концентрации альдостерона являются опухолевые или гиперпластические изменения в коре надпочечников.

На сегодняшний день нет единой общепринятой классификации ПГА. Чаще используют классификацию по нозологическому принципу [5, 11].

Одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) надпочечника — солитарная опухоль (аденома) коркового слоя коры надпочечника, секретирующая альдостерон. Около 80% альдостером являются абсолютно автономным источником продукции альдостерона в связи с полной утратой механизма обратной отрицательной связи между опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой (РАС); 20% аденом надпочечника, секретирующих альдостерон, являются в разной степени чувствительными к ангиотензину II [7, 8]. Распространенность альдостеромы в структуре синдрома ПГА оценивается неоднозначно и составляет от 40 до 85%, в среднем около 60% [1, 4, 7, 15]. При морфологическом исследовании АПА представлена крупными светлыми и/или темными клетками на фоне неизмененной, атрофированной или гиперплазированной ткани надпочечника.

Кроме того, выделяют альдостеронпродуцирующую карциному (0,3—1% случаев), в силу низкой дифференцировки клеток опухоли отмечается полная резистентность к ангиотензину II. В то же время клиническое значение этой формы ПГА необходимо оценивать в рамках аденокортикального рака с минералокортикоидной активностью. Показания к операции и объем оперативного лечения определяются в этом случае, исходя из онкологической ситуации.

Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — двусторонняя диффузно-узловая гиперплазия — второй по распространенности вариант в структуре синдрома ПГА. Удельный вес этой нозологической формы ПГА составляет по различным оценкам от 20 до 55%, в среднем около 1/3 больных ПГА [1, 4—7, 15]. При морфологическом исследовании выявляется двусторонняя микроили макронодулярная гиперплазия [7, 13, 24]. Основной отличительной чертой ИГА от альдостеромы надпочечника является функциональная зависимость клеток коры надпочечника от уровня ангиотензина II даже при самых низких значениях активности ренина плазмы (АРП) — в подавляющем числе наблюдений.

Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА) — семейный гиперальдостеронизм I типа — встречается крайне редко (1—2% случаев) [9]. Это заболевание относится к числу наследственных, с аутосомно-доминантным типом наследования. При ГПГА синтез альдостерона происходит в пучковой зоне коры надпочечника под регуляторным влиянием АКТГ в отличие от других форм, когда альдостерон синтезируется в клубочковой зоне. При ГПГА отмечается отчетливый терапев-

тический эффект глюкокортикоидов. ГПГА является резистентным к ангиотензину II.

Синдром эктопированной продукции альдостерона — описаны единичные наблюдения с локализацией опухоли в щитовидной железе, яичниках, поджелудочной железе, кишке и др. [8].

Особого внимания заслуживает понятие "низкорениновая форма АГ". Под этим термином подразумевают АГ, сопровождающуюся низкой АРП, нормальной концентрацией альдостерона плазмы (КАП) при отсутствии изменений в надпочечниках. Как и при ИГА, при низкорениновой форме АГ не утрачена взаимосвязь с РАС. В свете приведенной выше функционально-морфологической классификации форм ПГА можно с высокой вероятностью предположить, что низкорениновая форма АГ является начальной стадией ИГА и самостоятельного значения не имеет.

Необходимо отметить, что главная цель в диагностике нозологических вариантов ПГА состоит в дифференцировке между АПА и ИГА как наиболее часто встречающимися формами ПГА (до 95% наблюдений). Различные лечебные подходы в отношении альдостеромы и ИГА, плохой прогноз при неправильно выбранном варианте лечения делают эту проблему крайне актуальной.

Клиническая картина гиперальдостеронизма. ПГА протекает с клиническими проявлениями, обусловленными следующими тремя основными синдромами: сердечно-сосудистым, нейромышечным и почечным.

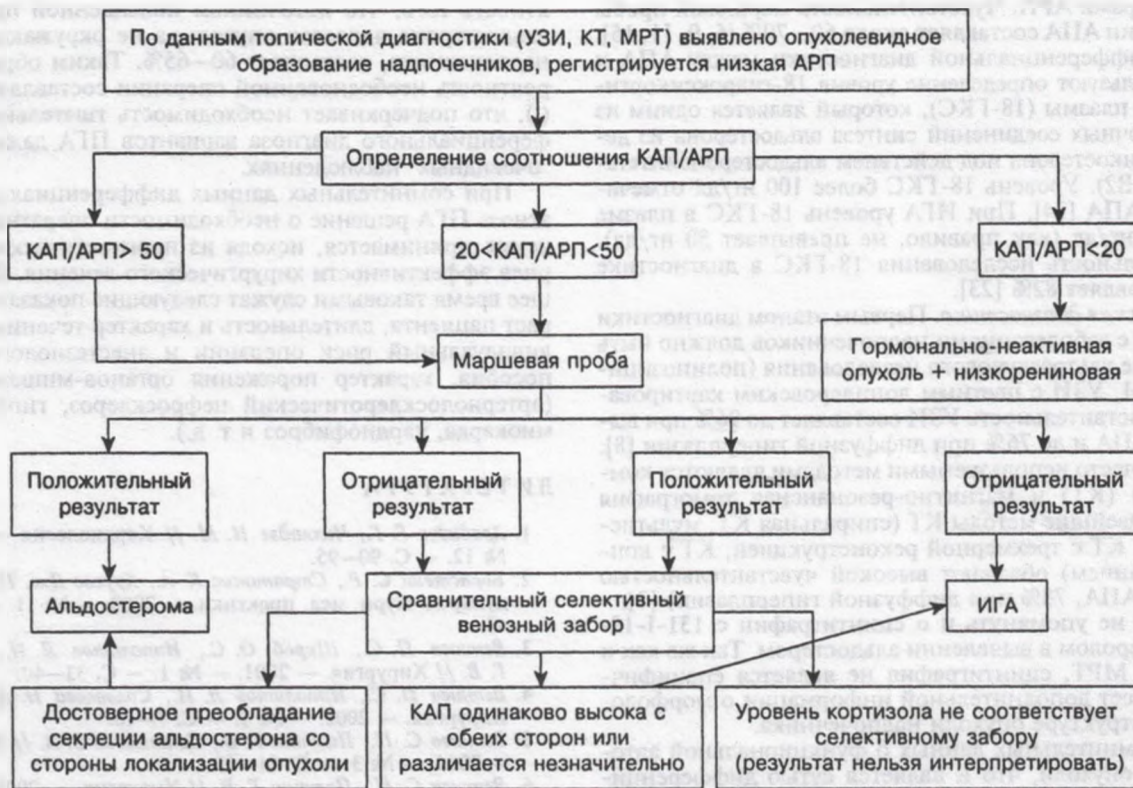
Единственным практически постоянным синдромом ПГА является АГ, ее частота составляет от 75 до 98% [3, 9, 17]. Тем не менее примерно у 4% пациентов отмечается нормальное давление [3, 5, 7]. Частота злокачественной гипертонии при ПГА составляет 6—9% [7], о чем свидетельствует развитие дегенеративных изменений в сетчатке за сроки более короткие, чем при эссенциальной гипертензии [7, 17]. Частота сосудистых осложнений составляет 20—25%. У 50% больных наблюдается поражение сосудов глазного дна, у 20% — нарушение функции зрения вследствие трофических изменений [17].

Другие синдромы встречаются значительно реже. Развитие нейромышечного и почечного синдромов обусловлено наличием и степенью выраженности гипокалиемии. Нейромышечный синдром (мышечная слабость, судороги, парестезии) встречается в 38—75% наблюдений [13], почечный синдром — в 50—70% случаев и проявляется снижением концентрационной способности почек, полиурией, полидипсией, никтурией [3, 6, 7].

На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что отсутствие у больного других клинических симптомов ПГА, помимо АГ, не должно быть основанием для отказа от дальнейшего обследования [4, 5, 11, 15]. Необходимо подчеркнуть, что все вышеописанные клинические синдромы являются неспецифичными по отношению к формам ПГА. Дифференциальный диагноз АГ с ориентацией на одни лишь клинические проявления невозможен.

Лабораторная диагностика ПГА. В первую очередь необходимо лабораторное подтверждение низкоренинового гиперальдостеронизма.

Важно отметить, что КАП и АРП могут зависеть от ряда факторов. Одним из основных является прием ле-



Алгоритм дифференциальной диагностики ПГА.

карственных препаратов антигипертензивного действия, который приводит к нормализации и перераспределению объема циркулирующей жидкости, что благоприятно влияет на функционирование РАС и положительно с лечебной точки зрения, однако приводит как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам лабораторных тестов и функциональных проб. Антагонисты альдостерона, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики, слабительные, препараты калия необходимо исключить за 10–14 дней до исследования.

В период отмены перечисленных средств для гипотензивной терапии возможно использование препаратов центрального действия (клонидин, метилдофа) [10, 21].

Важный фактор, влияющий на гормональную диагностику ПГА, — это нефропатия, обусловленная длительно существующей АГ (в том числе при ПГА). Необходимо помнить о возможных самостоятельных заболеваниях, которые приводят к повышению АРП, — стенозе почечных артерий различного генеза, гломерулонефрите, феохромоцитоме.

Для выявления ПГА важны не столько абсолютные значения этих показателей, сколько соотношение КАП/АРП. Согласно данным многочисленных исследований соотношение КАП/АРП является простым и надежным скрининговым тестом в диагностике ПГА [6, 11, 18, 19, 25]. Диагноз ПГА подтверждается, если КАП (нг/дл)/АРП (нг/мл/ч) выше 50 [20]; если оно находится в пределах 25–50, проводят функциональные и нагрузочные пробы (проба с физиологическим раствором, проба с флудрокортизоном, проба с фуросемидом и ортостатической нагрузкой), с помощью которых можно выявить автономность секреции альдостерона, а также полное или частичное подавление секреции ренина [2, 13]. При определении КАП в пмоль/л необходимо применить увеличивающий коэффициент 27,6 (при пересчете из нг/дл) или коэффициент 2,76 (при пересчете из пг/мл). При ис-

пользовании указанных единиц измерения диагностическое соотношение КАП/АРП при ПГА составляет более 1400 или 140 соответственно.

В настоящее время установлено, что существует нормокалиемический вариант ПГА и около 30–80% ПГА протекают с нормальным уровнем калия в сыворотке [4, 6, 9, 19, 22], а выраженная гипокалиемия встречается редко и свидетельствует о необратимых изменениях в почках и сердечно-сосудистой системе [11].

Необходимо помнить, что до 5% в популяции имеют низкую АРП. При отсутствии проявлений АГ в этих наблюдениях в дальнейшем диагностическом поиске нет необходимости.

Важным фактором, влияющим на результаты определения базальных значений АРП и КАП, является строгое соблюдение условий забора крови: в горизонтальном положении после ночного сна, доставка и хранение плазмы в холодном режиме. Несоблюдение этих требований приводит к гипердиагностике ПГА.

При формировании лечебной тактики основным этапом после подтверждения ПГА является установление его нозологической формы.

Дифференциальная диагностика ПГА. Для дифференциальной диагностики АПА и ИГА проводят маршевую пробу — наиболее простой и широко используемый тест. В основе пробы лежит различная чувствительность гиперплазированного клубочкового слоя коры надпочечников и АПА к стимулирующему действию ангиотензина II.

При проведении маршевой пробы у здоровых людей с сохраненной функцией РАС отмечается повышение КАП и АРП. Это связано со снижением почечного кровотока в результате перераспределения объема циркулирующей крови; снижением скорости метаболического клиренса альдостерона; повышением скорости секреции альдостерона. При проведении пробы у больных с адекватностью к компонентам РАС регистрируется "парадоксальное" отсутствие повышения КАП после ходьбы. У пациентов с ИГА этот показатель возрастает, коррели-

руя с цифрами АРП. Чувствительность маршевой пробы в выявлении АПА составляет около 60–70% [6, 9, 11, 15].

Для дифференциальной диагностики между АПА и ИГА используют определение уровня 18-гидроксикортикостерона плазмы (18-ГКС), который является одним из промежуточных соединений синтеза альдостерона из декортикостерона под действием альдостеронсинтазы (CYP11B2). Уровень 18-ГКС более 100 нг/дл отмечается при АПА [24]. При ИГА уровень 18-ГКС в плазме ниже 100 нг/дл (как правило, не превышает 50 нг/дл). Чувствительность исследования 18-ГКС в диагностике АПА составляет 82% [23].

Топическая диагностика. Первым этапом диагностики у больных с заболеваниями надпочечников должно быть проведение ультразвукового исследования (полупозиционное УЗИ, УЗИ с цветным доплеровским картированием). Чувствительность УЗИ составляет до 96% при выявлении АПА и до 76% при диффузной гиперплазии [8]. Наиболее часто используемыми методами являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Новейшие методы КТ (спиральная КТ, мультиспиральная КТ с трехмерной реконструкцией, КТ с контрастированием) обладают высокой чувствительностью (97% при АПА, 78% при диффузной гиперплазии) [3].

Нельзя не упомянуть и о сцинтиграфии с ¹³¹I-19-йодхолестеролом в выявлении альдостером. Так же как и УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия не является специфичной, не несет дополнительной информации о морфологической структуре опухоли надпочечника.

При сомнительных данных о функциональной автономности опухоли, что и является сутью дифференциального диагноза АПА и ИГА, наиболее точным методом оценки функциональной активности надпочечников является флебография с суперселективным забором крови непосредственно из надпочечниковых вен [2, 3, 6, 24]. Выявление опухоли надпочечника при ПГА не гарантирует того, что это не ИГА в сочетании с макроаденоматозом или односторонней гормонально-неактивной опухолью. Отправным моментом в интерпретации результатов исследования является контроль точности расположения катетера во время процедуры [25]. Такой контроль осуществляется с помощью одновременного определения кортизола и концентрации альдостерона в одних и тех же пробах крови. Исследование уровня кортизола позволяет избежать ошибки, связанной с эффектом разведения крови, полученной при неселективном заборе. В крови, собранной непосредственно в надпочечниковую вену, концентрация свободного кортизола в несколько раз выше концентрации в нижней полой вене. Затем определяют отношение альдостерон/кортизол в нижней полой вене и в обеих надпочечниковых венах. Необходимо отметить, что определение АРП в селективных пробах не имеет диагностического смысла. Следует учитывать, что в настоящее время отсутствует единый общепринятый протокол интерпретации результатов этого исследования, что создает существенные сложности при пограничных значениях и, следовательно, в принятии решения о выборе дальнейшей тактики лечения [6, 24]. Объективные трудности связаны с тем, что в 10–50% наблюдений не удается катетеризовать правую центральную надпочечниковую вену, что обусловлено ее небольшой длиной и острым углом впадения в нижнюю полую вену. По данным литературы, результативность венозного забора крови составляет 70–80%, при правильной интерпретации результатов чувствительность метода достигает 90% [3, 12], специфичность — 87–92%.

В схематическом виде алгоритм диагностики ПГА представлен на рисунке.

Необходимо обратить внимание на то, что при опухоли надпочечника, лабораторно доказанном ПГА веро-

ятность того, что источником повышенной продукции альдостерона является опухоль, а не окружающая кора надпочечника, составляет 60–65%. Таким образом, вероятность необоснованной операции составляет до 40% (!), что подчеркивает необходимость тщательного дифференциального диагноза вариантов ПГА даже в таких "очевидных" наблюдениях.

При сомнительных данных дифференциального диагноза ПГА решение о необходимости оперативного лечения принимается, исходя из прогностических критериев эффективности хирургического лечения. В настоящее время таковыми служат следующие показатели: возраст пациента, длительность и характер течения АГ, индивидуальный риск операции и анестезиологического пособия, характер поражения органов-мишеней ПГА (артериолосклеротический нефросклероз, гипертрофия миокарда, кардиофиброз и т. д.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г. Г., Чихладзе Н. М. // Кардиология — 1991. — № 12. — С. 90–95.
2. Борнштейн С. Р., Стратакис К. А., Крусос Дж. П. // Междунаро. журн. мед. практики. — 2000. — № 11. — С. 30–43.
3. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Ипполитов Л. И., Полуни Г. В. // Хирургия. — 2001. — № 1. — С. 33–40.
4. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Соловьева Н. А. и др. // Хирургия. — 2002. — № 9. — С. 7–16.
5. Ветшев П. С., Полуни Г. В., Сотникова В. А. // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 61–69.
6. Ветшев П. С., Полуни Г. В. // Хирургия. — 2006. — № 1. — С. 17–21.
7. Калинин А. П., Майстренко Н. А. Хирургия надпочечников. — М., 2000.
8. Клинико-биохимические тесты в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы / Калинин А. П., Тишина Р. С., Богатырев О. П. и др. — М., 2000.
9. Лукьянчиков В. С., Калинин А. П., Гарагезова А. Р. // Мед. газета. — 1999.
10. Маколкин В. И., Подзолков В. И. Гипертоническая болезнь. — М., 2000.
11. Павленко А. К., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 2. — С. 15–25.
12. Подзолков В. И., Родионов А. В. // Consilium Medicum. — 2004. — Т. 10, № 2.
13. Чихладзе Н. М. // Врач. — 1992. — № 5. — С. 21–23.
14. Чихладзе Н. М., Лебедева Н. В., Чопикашвили Д. В., Чазова И. Е. // Кардиология. — 2003. — № 3.
15. Шхвацбая И. К., Чихладзе Н. М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия (Диагностика и лечение). — М., 1984.
16. Conn J. W. // J. Lab. Clin. Med. — 1955. — Vol. 45. — P. 3–17.
17. Conn J. W., Knopf R. F., Nesbit R. M. // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — P. 159–172.
18. Gordon R. D., Stowasser M., Tunny T. J. et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1994. — Vol. 21. — P. 315–318.
19. Gordon R. D. // Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 48, N 5.
20. Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y. et al. // Arch. Intern. Med. — 1981. — Vol. 141. — P. 1589–1593.
21. Lim P. O., Young W. F., MacDonald T. M. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 353–361.
22. Stowasser M. // J. Hypertens. — 2000. — Vol. 18. — P. 363–366.
23. Young W. F., Hogan M. J., Klee G. G. // Mayo Clin. Proc. — 1990. — Vol. 65. — P. 96.
24. Young W. F. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 801–827.
25. Young W. F. // Endocrinology. — 2003. — Vol. 144, N 6. — P. 2208–2213.

Поступила 02.02.07

© Е. А. УШКАЛОВА, 2007

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].015.4

Е. А. Ушкалова

НОВЫЙ МЕТААНАЛИЗ ПО ОЦЕНКЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА РОЗИГЛИТАЗОНА И ЕГО ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Российский университет дружбы народов, Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — заболевание, характеризующееся высокой смертностью, в 2,3 раза превышающей таковую среди населения в целом [16]. Поскольку причиной смерти 70—75% больных СД2 являются сердечно-сосудистые осложнения, кардиоваскулярная безопасность относится к основным требованиям, предъявляемым к сахароснижающим препаратам.

Результаты метаанализа по оценке влияния розиглитазона на риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых осложнений

21 мая 2007 г. на сайте одного из самых авторитетных в мире медицинских журналов "New England Journal of Medicine" был размещен метаанализ, который привлек к себе пристальное внимание не только специалистов здравоохранения, но и широких слоев населения, и вызвал активное обсуждение на страницах ведущих клинических журналов и в средствах массовой информации. Целью данного метаанализа, включавшего 42 относительно непродолжительных (24—53 нед) клинических исследования, в том числе 2 крупных — DREAM (A Diabetes Outcome Prevention Trial) и ADOPT (Diabetes Reduction Assessment with Ramipiril and Posiglitazone) являлась оценка влияния розиглитазона на риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [22]. Участниками исследований были около 28 тыс. больных СД2, из которых 15 560 получали режимы терапии, содержащие розиглитазон, а 12 283 (контрольная группа) — плацебо или режимы, содержащие другие антидиабетические препараты (метформин, производные сульфонилмочевины, преимущественно глибенкламид, или инсулин). Согласно результатам метаанализа, применение розиглитазона ассоциировалось со значительно более высоким кардиоваскулярным риском, чем использование плацебо и других сахароснижающих средств (см. таблицу). Риск развития инфаркта миокарда в группе терапии розиглитазоном превышал таковой в контрольной группе на 43%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин — на 64%.

Безопасность розиглитазона и других агонистов PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors)

Результаты метаанализа не явились полной неожиданностью, так как тенденция к повышению кардиоваскулярного риска под влиянием розиглитазона наблюдалась и в двух недавно проведенных больших исследованиях ADOPT [15] и DREAM [6]. В исследовании DREAM (5269 пациентов, средний период наблюдения 3 года) частота инфаркта миокарда составила в группе розиглитазона 0,6% против 0,3% в группе плацебо, а частота комбинированной точки, включавшей инфаркт миокарда и инсульт, — соответственно 1,2% против 0,9% [6]. В то же время разница между основной и контрольной группами по сравниваемым показателям оказалась недостоверной. В исследовании ADOPT (4360 пациентов, средний период наблюдения 4 года) применение розиглитазона ассоциировалось с достоверно более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, включая

застойную сердечную недостаточность, чем применение глибенкламида [15]. Розиглитазон также чаще глибенкламида и метформина вызывал увеличение массы тела и отеки. Застойная сердечная недостаточность, задержка жидкости и отеки при лечении розиглитазоном наблюдались и в других клинических исследованиях. Информация об этих неблагоприятных эффектах также поступала в регуляторные органы в виде спонтанных сообщений о побочных реакциях. На протяжении 8 лет, которые розиглитазон находится на фармацевтическом рынке, в инструкцию по его применению несколько раз вносились новые предостережения. В сентябре 2006 г. Европейское агентство по оценке медицинских продуктов (European Agency for the Evaluation of Medicinal Product — EMEA) внесло предупреждение о риске кардиальных ишемических эффектов при лечении розиглитазоном [2]. В том же году Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) дополнило раздел безопасности новым предостережением. В нем говорится о потенциальном повышении риска сердечных приступов и связанной с сердцем боли в груди у некоторых больных, получающих препарат, что подтверждено результатами контролируемого клинического исследования у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [8].

С целью определения влияния розиглитазона на кардиоваскулярные исходы в 2000 г. было начато большое многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes), в котором проводится сравнение комбинаций розиглитазона с метформином или производными сульфонилмочевины (группа розиглитазона) с комбинацией метформина с производными сульфонилмочевины (контрольная группа) [12]. Выбор препаратов для контрольной группы обусловлен тем, что в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было показано, что метформин и производные сульфонилмочевины

Риск инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин при применении розиглитазона и препаратов контрольной группы [22]

Препарат сравнения	Отношение шансов (95% ДИ)	p
<i>Инфаркт миокарда</i>		
Метформин	1,14 (0,70—1,86)	0,59
Производные сульфонилмочевины	1,24 (0,78—1,98)	0,36
Инсулин	2,78 (0,58—13,3)	0,20
Плацебо	1,80 (0,95—3,39)	0,07
Все препараты сравнения	1,43 (1,03—1,98)	0,03
<i>Смерть от сердечно-сосудистых причин</i>		
Метформин	1,13 (0,34—3,71)	0,84
Производные сульфонилмочевины	1,42 (0,60—3,33)	0,43
Инсулин	5,37 (0,51—56,52)	0,16
Плацебо	1,22 (0,64—2,34)	0,55
Все препараты сравнения	1,64 (0,98—2,74)	0,06

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

ны снижают риск инфаркта миокарда по сравнению с обычным лечением и диетой соответственно на 39 и 16% [28, 29].

Результаты RECORD ожидалось в 2009 г., однако после публикации вышеприведенного метаанализа исследователи RECORD решили выполнить незапланированный промежуточный анализ [13]. Относительный риск (ОР) развития инфаркта при применении розиглитазона составил 1,11 (95% ДИ от 0,93 до 1,32), а разница с контрольной группой оказалась недостоверной. Ученые подчеркивают, что полученные результаты неубедительны, так как масштабы исследования оказались недостаточными для того, чтобы определить, ассоциируется ли применение розиглитазона с повышением риска инфаркта миокарда или нет. Кроме того, выявлению этой ассоциации мог помешать и открытый дизайн исследования. В то же время промежуточный анализ результатов RECORD еще раз подтвердил достоверное более чем двукратное повышение риска развития сердечной недостаточности под влиянием тиазолидиндионов (ОР 2,15; 95% ДИ, 1,30—3,57), ранее продемонстрированное в других исследованиях [5, 15]. С учетом того факта, что окончательные результаты исследования RECORD могут прояснить ситуацию с сердечно-сосудистой безопасностью розиглитазона при длительном применении и определить наиболее рациональную комбинацию для лечения СД2, комитет по мониторингу безопасности счел возможным его продолжение. Тем не менее это исследование находится под угрозой срыва, так как после публикации метаанализа S. E. Nissen и K. Wolski ряд пациентов отказался от дальнейшего участия в нем [26].

Механизм повышения риска инфаркта миокарда при лечении розиглитазоном остается неясным. Возможно, что это связано с неблагоприятным действием препарата на липидный профиль крови. В утвержденной FDA инструкции по применению розиглитазона указывается, что при его использовании в течение 26 нед в дозе 8 мг/сут уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышается по отношению к плацебо в среднем на 18,6% [3]. Кроме того, неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам может способствовать повышение под влиянием тиазолидиндионов риска сердечной недостаточности и анемии [20].

Розиглитазон — не единственный препарат из класса агонистов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), который вызывает серьезные опасения с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности.

Кардиотоксичность явилась причиной прекращения разработки на ранних стадиях целого ряда агонистов PPAR, а непосредственным стимулом для проведения данного метаанализа были данные о кардиоваскулярном риске нетиазолидиндионного PPAR-агониста двойного действия (PPAR α и PPAR γ), предназначенного для лечения СД2, — мураглитазара. Эти данные также были получены в метаанализе, выполненном теми же авторами уже после получения производителем одобрительного письма FDA.

Проанализировав все клинические исследования мураглитазара II и III фазы, в которых участвовали 3725 пациентов, S. E. Nissen и соавт. показали, что комбинированная конечная точка, включавшая смерть, инфаркт миокарда и инсульт, в основной группе наблюдалась в 2 раза чаще, чем в контрольной, получавшей плацебо или пиоглитазон в виде монотерапии или в комбинации с метформином/глибенкламидом — 35 (1,47%) случаев против 9 (0,67%) случаев (ОР 2,23; 95% ДИ, 1,07—4,66; $p = 0,03$) [21]. При включении в анализ транзиторных ишемических атак и случаев застойной сердечной недостаточности риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастал еще в большей степени (ОР 2,62; 95% ДИ, 1,36—5,05; $p = 0,004$). Через полгода после опубликования это-

го метаанализа производитель мураглитазара компания Bristol-Myers Squibb сообщила о прекращении его дальнейшей разработки.

Что касается кардиопротективного эффекта пиоглитазона, продемонстрированного в исследовании PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events) [5], то эксперты относятся к нему достаточно осторожно и, по крайней мере, не рекомендуют экстраполировать полученные результаты на другие препараты этой группы [11]. По мнению некоторых авторов, например, S. Haffner, все доказательства кардиоваскулярной пользы пиоглитазона в этом исследовании "сфабрикованы" [14]. S. Haffner считает, что PROactive не продемонстрировало ни полезных, ни вредных кардиоваскулярных эффектов препарата. Напомним, что в данном исследовании 3-летнее лечение пиоглитазоном приводило к снижению вторичной конечной точки (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин) на 16% ($p = 0,027$) по отношению к плацебо. В то же время достоверного влияния препарата на первичную конечную точку, включавшую комбинацию кардиоваскулярных исходов (смертность от всех причин, нефатальный и "молчаливый" инфаркт миокарда, инсульт, ампутация и реваскуляризация нижних конечностей, острый коронарный синдром), показать не удалось.

Механизм действия агонистов PPAR опосредован через активацию или ингибирование множественных генов, причем биологическое действие белково-мишени большинства из них остается неизвестным [9]. Помимо кардиотоксичности в процессе разработки агонистов PPAR наблюдались и другие токсические эффекты, в том числе нефро- и гепатотоксические, карциногенные, повышение уровня креатинина и гомоцистеина в плазме крови, миопатии и рабдомиолиз, увеличение массы тела и др. [25].

В частности, троглитазон был отозван с фармацевтического рынка из-за гепатотоксических реакций, включая печеночную недостаточность с летальными исходами. Поражения печени описаны и при длительном применении двух других тиазолидиндионов — розиглитазона и пиоглитазона. Несмотря на то, что последние 2 препарата вызывают поражения печени крайне редко, до сих пор окончательно не установлено, является ли гепатотоксичность групповым свойством тиазолидиндионов или нет [17]. Тиазолидиндионы вызывают и другие неблагоприятные побочные эффекты у больных СД2. Так, по данным метаанализа, средняя прибавка массы тела в начале лечения этими препаратами составляет 3 кг [4] и, возможно, превышает таковую при применении производных сульфонилмочевины последних поколений — 2 кг [19].

В исследовании ADOPT и при анализе базы данных клинических испытаний пиоглитазона было показано, что при длительном применении оба тиазолидиндиона по сравнению с метформином или глибенкламидом значительно повышают риск переломов конечностей у женщин с СД2. В начале 2007 г. соответствующее предостережение было введено в инструкции по их применению. После этого были опубликованы результаты еще одного 14-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, продемонстрировавшего, что даже кратковременное применение розиглитазона угнетает формирование костной ткани у здоровых женщин в постменопаузе [10]. Последние данные ретроспективного анализа позволяют предположить, что розиглитазон оказывает аналогичный эффект и у мужчин [30]. По мнению некоторых экспертов, практически двукратное повышение риска переломов под влиянием тиазолидиндионов может ограничить их применение в широкой медицинской практике даже в большей степени, чем кардиоваскулярный риск [14]. Исходя из механизма действия агонистов PPAR, нельзя исклю-

чить развитие при их применении и других неожиданных токсических эффектов.

Потенциальные последствия метаанализа

Результаты метаанализа вызвали оживленную дискуссию на страницах авторитетных медицинских журналов и в средствах массовой информации. В ней принимают участие ведущие ученые-медики, производитель розиглитазона — фармацевтическая компания Glaxo-SmithKline, EMEA и FDA, в адрес которого поднялась новая волна критики в связи с недостаточной бдительностью в отношении безопасности лекарственных средств. После публикации метаанализа EMEA и FDA выпустили специальные заявления, в которых больным, принимающим розиглитазон, рекомендуется консультация с лечащим врачом [7, 8]. FDA подчеркивает, что обсуждение с врачом информации о сердечно-сосудистом риске и рассмотрение возможных вариантов лечения особенно необходимы пациентам с заболеваниями сердца или с высоким риском сердечных приступов. Аналогичные рекомендации приводятся и в совместном заявлении Американской коллегии кардиологии (American College of Cardiology), Ассоциации диабета (Diabetes Association) и Ассоциации сердца (American Heart Association) [27]. Через 2 дня после публикации метаанализа FDA предложило включить в инструкции по применению розиглитазона и пиоглитазона серьезное предупреждение ("черный ящик") о недопустимости назначения этих препаратов больным с высоким риском сердечной недостаточности. Доклад о безопасности розиглитазона был заслушан в Комитете по правительственным реформам и надзору Сената США.

В настоящее время FDA оценивает все доступные данные о влиянии розиглитазона на сердечно-сосудистый риск, включая предоставленный производителем метаанализ 42 рандомизированных контролируемых исследований, согласно которому риск сердечных приступов при применении розиглитазона на 30–40% превышает таковой при применении плацебо или другой антидиабетической терапии [8]. В заявлении FDA указывается, что, если эти данные подтвердятся, они вызовут большую обеспокоенность, так как у пациентов с диабетом риск заболеваний сердца уже исходно повышен [8].

Обсуждение анализа сердечно-сосудистой безопасности розиглитазона на заседании консультационной комиссии FDA с участием членов комитетов по эндокринным и метаболическим препаратам и по безопасности лекарств и менеджменту риска запланировано на 30 июля 2007 г. До получения более полной информации о безопасности розиглитазона регуляторные агентства не обращаются к компании GlaxoSmithKline с предложениями предпринять какие-либо специфические действия. Тем временем врачи резко сократили назначение этого препарата. В США в течение 2 дней после публикации метаанализа доля розиглитазона среди новых назначений сахароснижающих средств снизилась с 10% почти до 0% [18].

Независимо от окончательных результатов оценки регуляторных органов, новый метаанализ позволил выявить ряд проблем. Во-первых, он продемонстрировал необходимость пересмотра требований при регистрации антидиабетических препаратов. Розиглитазон получил разрешение на маркетинг на основании результатов кратковременных исследований с суррогатными конечными точками в виде показателей гликемии, поэтому такая важная для исходов лечения информация, как его влияние на сердечно-сосудистый риск, остается неизвестной и через 8 лет пребывания препарата на рынке [23]. С учетом того факта, что розиглитазон в мире принимают более 7 млн больных СД2, он мог стать причиной неблагоприятных исходов у десятков тысяч пациентов. Авторы

метаанализа считают, что, поскольку основной причиной смерти больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения, при рассмотрении нового сахароснижающего средства следует ориентироваться не только на уровень снижения глюкозы, но и на данные клинических исследований о его влиянии на развитие сердечно-сосудистых осложнений [22].

Во-вторых, метаанализ привлек внимание к выбору сахароснижающих препаратов в широкой медицинской практике. Высокая доля розиглитазона среди назначений больным с вновь выявленным СД2 свидетельствует о несоблюдении врачами рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. В последних (2006 г.) международных консенсусных рекомендациях Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации изучения диабета препаратами выбора для начальной терапии СД2 остаются метформин и производные сульфонилмочевины [19]. На сегодняшний день эти препараты являются наиболее тщательно изученными и имеют наилучшее соотношение эффективность/безопасность/стоимость. С метформина рекомендуется начинать лечение больных с избыточной массой тела. Для пациентов без избыточной массы тела препаратами выбора остаются производные сульфонилмочевины, которые, не уступая по эффективности другим группам пероральных сахароснижающих средств, более выгодны с экономической точки зрения [24]. При неэффективности монотерапии метформин и производные сульфонилмочевины можно применять в комбинации, причем данный вид комбинированной терапии — наименее дорогостоящий среди возможных альтернатив.

Появившиеся в последние годы новые лекарственные формы этих препаратов позволяют улучшить их фармакокинетику и переносимость, а также повысить безопасность. Например, микронизированная форма глибенкламида (манинил 1,75 мг и 3,5 мг, Берлин-Хеми/Менарини), обладающая в отличие от кристаллической полной биодоступностью, обеспечивает снижение суточной потребности в действующем веществе на 30–40% и значительное уменьшение риска гипогликемии [1].

В-третьих, результаты метаанализа, наряду с другими новыми данными по безопасности тиазолидиндионов, по-видимому, будут способствовать изменению их роли в терапии СД2. Эксперты высказывают мнение, что тиазолидиндионы не должны занимать места выше препаратов третьей линии [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов О. И. // Рус. мед. журн. — 2006. — № 26. — С. 3–6.
2. Avandia: Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm>
3. Avandia (rosiglitazone maleate) tablets: prescribing information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2007 (package insert). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021071s0231bl.pdf>.
4. Chiquette E., Ramirez G., Defronzo R. // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol. 164, N 19. — P. 2097–2104.
5. Dormandy J. A., Charbonnel B., Eckland D. J. et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1279–1289.
6. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1096–1105.
7. EMEA Statement On Recent Publication On Cardiac Safety Of Rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim), Europe. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/23005707en.pdf>.
8. FDA Issues Safety Alert on Avandia. FDA News. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>.
9. Fredenrich A., Grimaldi P. A. // Diabetes Metab. — 2005. — Vol. 31, N 1. — P. 23–27.
10. Grey A., Bolland M., Gamble G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 4. — P. 1305–1310.

11. *Haberbosch W.* // *Herz.* — 2007. — Bd 32, N 1. — S. 51—57.
12. *Home P. D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H.* et al. // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48. — P. 1726—1735.
13. *Home P. D., Pocock S. J., Beck-Nielsen H.* et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N. Engl. J. Med.* 2007; DOI: 0.1056/NEJMoa073394. Available at: <http://www.nejm.org>.
14. *Hughes S.* The Rosiglitazone Aftermath: Legitimate Concerns or Hype? *Heartwire* 2007. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/557198>.
15. *Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A.* et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2427—2443.
16. *Kannel W. B., McGee D. L.* // *Circulation.* — 1979. — Vol 59. — P. 8—13.
17. *Krentz A. J.* // *Expert. Opin. Drug Saf.* — 2006. — Vol. 5, N 6. — P. 827—834.
18. *Nainggolan L.* Rosiglitazone Meta-Analysis Continues to Drive Controversy in Second Week. May 30, 2007. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/557511>.
19. *Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B.* et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, N 8. — P. 1963—1972.
20. *Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O.* et al. *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2941—2948.
21. *Nissen S. E., Wolski K., Topol E. J.* // *J. A. M. A.* — 2005. — Vol. 294. — P. 2581—2586.
22. *Nissen S. E., Wolski K.* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes, www.nejm.org May 21, 2007 (10.1056/NEJMoa072761).
23. *Psaty B., Furberg C.* Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2007; DOI:10.1056/NEJMe078099. Available at: <http://www.nejm.org>.
24. *Ramsdell J. W., Braunstein S. N., Stephens J. M.* et al. // *Pharmacoeconomics.* — 2003. — Vol. 21, N 11. — P. 819—837.
25. *Rubenstrunk A., Hanf R., Hum D. W.* et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Feb. 24; [Epub ahead of print].
26. *Saul S.* Test of drug for diabetes in jeopardy. *New York Times*, May 26, 2007. Available at: <http://www.nytimes.com>.
27. Statement from the American College of Cardiology, American Diabetes Association and American Heart Association Related to NEJM article, 'Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes'. <http://diabetes.org/diabetesnewsarticle.jsp?storyId=15115339&filename=20070521/T.xml>.
28. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.
29. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 854—865.
30. *Yaturu S., Bryant B., Jain S. K.* // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 1574—1576.

Поступила 14.06.07

◆ НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ ЗАВЕДУЮЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ ЖУРНАЛА "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ" ТАТЬЯНЫ АНАТОЛЬЕВНЫ КРАВЧЕНКО



Коллектив Эндокринологического научного центра, редакция журнала "Проблемы эндокринологии" скорбят и выражают глубокое соболезнование родственникам ушедшей от нас Татьяны Анатольевны Кравченко.

Татьяна Анатольевна была бессменной заведующей редакцией журнала "Проблемы эндокринологии", стояла у истоков образования журнала. Научная деятельность многих сотрудников Эндокринологического научного центра была тесно связана с работой журнала и его редакцией. Ни одна научная статья не оставалась без внимания Татьяны Анатольевны. Все сотрудники с теплотой вспоминают доброжелательное, неформальное отношение к авторам. Т. А. Кравченко была одной из немногих заведующих, которые относятся к своей профессиональной деятельности творчески, она обладала большим багажом научных знаний.

Светлая память о Татьяне Анатольевне Кравченко, высокопрофессиональном работнике и замечательном человеке навсегда сохранится в сердцах тех, кто ее знал.

Редколлегия журнала "Проблемы эндокринологии"
Коллектив ФГУ Эндокринологический
научный центр Росмедтехнологий.