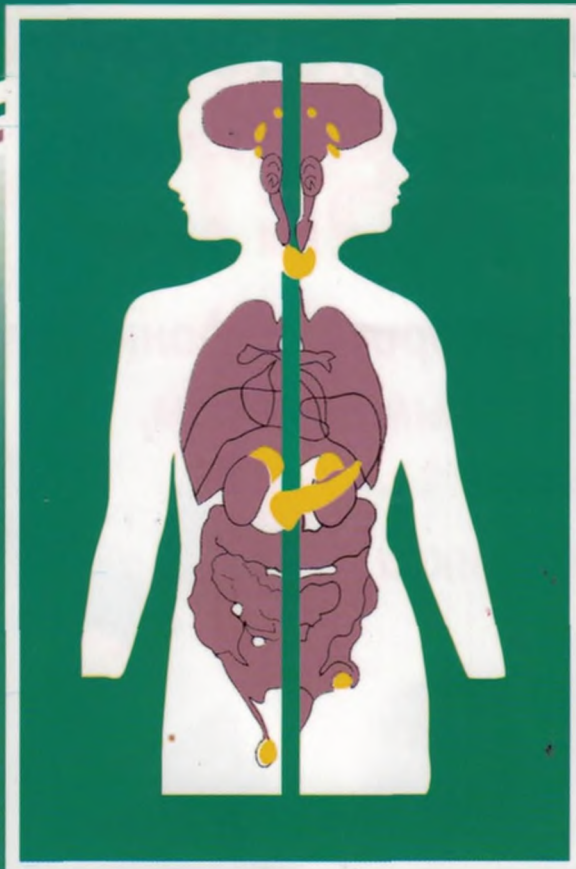




ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1.2008

Том 54

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

И. о. зав. редакцией Т. Н. Маркова
Научные редакторы Г. Р. Галстян,
Н. В. Мазурина, 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 Т. Д. Малышева

Сдано в набор 10.10.2007.
Подписано в печать 26.11.2007.
Формат 60 × 88 1/4
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 0,50 цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,35
Усл. кр.-отт. 10,78
Уч.-изд. л. 9,70.
Заказ 45.

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. 2008. Т. 54. № 1. 1—56.

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 54

январь—февраль

1 • 2008

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)

Издательство "МЕДИЦИНА"



СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая эндокринология

- Светлова Г. Н., Кураева Т. Л., Ходжамирян Н. Л., Петеркова В. А. Эффективность и безопасность новой схемы терапии диабетической периферической сенсомоторной полинейропатии у детей и подростков 3
- Древал А. В., Старостина Е. Г., Мисникова И. В., Редкин Ю. А., Древал О. А. Корреляция между показателями непрерывного исследования гликемии и данными самоконтроля 9
- Дурыгина Е. М., Стронгин Л. Г., Некрасова Т. А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом 13
- Храмова Е. Б., Суплотова Л. А., Фомина С. В., Прокофьев С. А., Южакова Н. Ю. Клинико-гормональная и молекулярно-генетическая диагностика неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы у женщин репродуктивного возраста. 16
- Губина Е. В., Шипилов А. А. Феномен макропролактинемии 20
- Дзеранова Л. К., Гончаров Н. П., Добрacheва А. Д., Колесникова Г. С., Гиниятуллина Е. Н., Малышева Н. М., Дедов И. И. Клинико-диагностические аспекты макропролактинемии 24
- Кияев А. В., Сумин М. Н., Савельев Л. И. Выбор метода лечения болезни Грейвса у детей 29
- Маклакова Т. П., Appelgans T. V., Зорина В. Н., Бойко О. Н., Колбаско А. В. Метаболизм железа при диффузном зобе у коренных жителей Горного Алтая 36

Обзор

- Марова Е. И., Беляева А. В., Иловайская И. А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга 40

Дискуссия

- Фадеев В. В. Верхний референсный уровень ТТГ — достаточно ли аргументов для его изменения. 46

Хроника

- Clayton P. E., Cianfarani S., Czernichow P., Johannsson G., Rapaport R., Rogol A. Терапия детей с малой массой тела при рождении для данного срока беременности (SGA) до достижения ими взрослого возраста: Консенсусное соглашение Международного сообщества детских эндокринологов и Международного общества по исследованию гормона роста. 51

CONTENTS

Clinical Endocrinology

- Svetlova G. N., Kurayeva T. L., Khodzhamiryan N. L., Peterkova V. A. The effectiveness and safety of a new treatment regimen for diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy in children and adolescents 3
- Dreval A. V., Starostina Ye. G., Misnikova I. V., Redkin Yu. A., Dreval O. A. Correlation between the parameters of continuous blood glucose monitoring and the data of self-control 9
- Durygina Ye. M., Strongin L. G., Nekrasova T. A. Hemodynamics in arterial hypertension concurrent with subclinical hypothyroidism 13
- Khramova Ye. B., Suplotova L. A., Fomina S. V., Prokofyev S. A., Yuzhakova N. Yu. Clinicohormonal and molecular genetic diagnosis of a nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency in women of reproductive age 16
- Gubina Ye. V., Shipilov A. A. Macroprolactinemia phenomenon 20
- Dzeranova L. K., Goncharov N. P., Dobracheva A. D., Kolesnikova G. S., Giniyatullina Ye. N., Malysheva N. M., Dedov I. I. Clinical diagnostic aspects of macroprolactinemia 24
- Kiyayev A. V., Sumin M. N., Savelyev L. I. Choice of a treatment for Graves' disease in children 29
- Maklakova T. P., Appelgans T. V., Zorina V. N., Boiko O. N., Kolbasko A. V. Iron metabolism in diffuse goiter in the natives of Gornyi Altai 36

Review

- Marova Ye. I., Belyaeva A. V., Ilovaiskaya I. A. Role of ectopied adrenal cortical receptors in the pathogenesis of non-ACTH-dependent Cushing's syndrome 40

Discussion

- Fadeyev V. V. The upper reference level of TSH: are there sufficient arguments for its change 46

Current Events

- Clayton R. E., Cianfarani S., Czernichow P., Johannsson G., Rapaport R., Rogol A. Therapy in low birth weight babies for this term of pregnancy (SGA) until they attain adult age: Consensus agreement of the International Community of Pediatric Endocrinologists and the International Society on the Study of Growth Hormone 51

ISSN 0375-9660



9 770375 966003

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.833-02:616.379-008.64]-053.2-085-036.8

Г. Н. Светлова, Т. Л. Кураева, Н. Л. Ходжамирян, В. А. Петеркова

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОЙ СХЕМЫ ТЕРАПИИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ
ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Альфа-липоевая кислота является одним из наиболее мощных природных антиоксидантов. Многоцентровые клинические исследования доказали эффективность альфа-липоевой кислоты для лечения диабетической периферической сенсомоторной полинейропатии (ДПСП). Тиоктацид БВ — новая таблетированная форма альфа-липоевой кислоты. Представлены результаты 6-месячного наблюдения за пациентами, получавшими лечение тиоктацидом БВ (3 нед по 1800 мг, далее 2 мес по 600 мг/сут) и пациентами группы контроля. Лечение тиоктацидом БВ вызывает уменьшение проявлений ДПСП уже через 3 нед приема, а последующая терапия препаратом в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес улучшает достигнутый результат. Проведенное исследование показало хорошую переносимость достаточно высокой дозы препарата.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая периферическая полинейропатия, альфа-липоевая кислота.

α -Lipoic acid is one of the most potent natural antioxidants. Multicenter clinical studies have provided evidence for the efficacy of α -lipoic acid for the treatment of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy (DPSP). Thiocetide BV is a novel α -lipoic acid formulation as tablets. The paper presents the results of a 6-month follow-up of patients treated with Thiocetide BV (1800 mg for 3 weeks, then 600 mg/day for 2 months) and of patients from a control group. Treatment with Thiocetide BV diminishes the manifestations of DPSP just in 3 weeks of administration and subsequent 2-month therapy with the drug in a dose of 600 mg/day improves the obtained result. The study has shown that a rather high dose of the agent is well tolerated.

Key words: type 1 diabetes, diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy, α -lipoic acid.

Диабетическая нейропатия (ДН) объединяет поражение центральной и периферической нервной системы, включающей сенсорные, моторные волокна и автономную нервную систему. Она занимает ведущее место среди осложнений сахарного диабета (СД). По современным оценкам, клинические проявления ДН наблюдаются примерно у 50% больных диабетом [17]. Наиболее распространенной формой нейропатии при СД является диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия (ДПСП). ДПСП, особенно ее болевая форма, снижает качество жизни и адаптацию в обществе пациентов с СД, является фактором риска развития синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей. В среднем периферической нейропатией страдают 25% больных с СД [6, 7]. Одни авторы отмечают, что субклиническая (верифицированная ЭМГ) ДПСП обнаруживается почти у всех пациентов [4, 6], другие указывают, что в 70—90% случаев [11]. Различные данные статистики распространенности ДПСП можно объяснить отсутствием единых диагностических подходов и критериев диагностики при ее изучении (табл. 1).

Ведущая роль в патогенезе ДПСП отводится окислительному (оксидантному) стрессу. При гипергликемии запускается ряд процессов — аутоокисление глюкозы, перекисное окисление липидов, образуются конечные продукты избыточного окисления липидов, происходит активация NO-синтазы, — это приводит к избыточному образованию свободных радикалов. Нарушая функцию эндотелия, свободные радикалы способствуют снижению эндоневрального кровотока, вызывая эндо-

невральную гипоксию и развитие ДПСП [15, 16]. При хронической гипергликемии и недостатке инсулина активизируется полиоловый путь обмена глюкозы с накоплением сорбитола и снижением содержания миоинозитола. Избыточная концентрация сорбитола в клетках приводит к гиперосмолярности, отеку и демиелинизации нервных волокон, а снижение уровня миоинозитола, являющегося основным источником энергии для передачи нервного импульса, вызывает замедление скорости его проведения. К этому добавляются гипергликирование белков, образование аутоиммунных комплексов с развитием недостаточности фактора роста нервов и сосудистые повреждения при наличии генетической предрасположенности. Изучение генов—кандидатов предрасположенности и защиты от сосудистых осложнений только начинается. К настоящему времени ассоциация с ДПСП обнаружена для полиморфных маркеров A9V гена *SOD2*, ARG213GLY гена *SOD3*, T(-262)C гена *CAT*, а также I/D гена *APOB* [5, 9, 10].

В ряде исследований (UKPDS, DCCT и др.) было показано, что основной фактор профилактики осложнений при СД — это длительное достижение постоянного хорошего контроля углеводного обмена, однако у большинства больных СД, особенно в детском возрасте, достижение целевых уровней углеводного обмена является сложной, часто невыполнимой задачей [8, 13]. По данным Е. А. Андриановой, лишь 6—20% детей в возрасте до 15 лет в разных регионах РФ имели на момент обследования уровень HbA_{1c} ниже 7,6% [1].

В исследовании, проведенном В. А. Петерковой и соавт., перевод на инсулин лантус в отобранной группе, наиболее мотивируемой на достижение компенсации, позволил повысить количество компенсированных больных с 18 до 33% [13]. Перевод больных на инсулиновую помпу, считающуюся золотым стандартом современной инсулинотерапии, позволил улучшить показатель HbA_{1c} в среднем с 10,5 до 8,2% за 1 год наблюдения [8]. Однако при этом имелся значительный индивидуальный разброс эффективности перевода на инсулиновую помпу. В связи с этим поиск методов лечения ДПСП как одного из наиболее частых и ранних осложнений СД является одной из наиболее актуальных задач современной диабетологии.

В настоящее время основным патогенетическим методом терапии ДПСП считается назначение препаратов из группы антиоксидантов. Одним из наиболее мощных природных антиоксидантов является тиоктовая (липоевая) кислота. Этот универсальный "чистильщик" свободных радикалов осуществляет свое влияние как в клеточной мембране, так и в клеточной цитоплазме. При участии липоевой кислоты происходят регенерация и восстановление других антиоксидантов в организме (цикл витаминов Е и С). Уникальность химической структуры липоевой кислоты позволяет ей осуществлять регенерацию самостоятельно, без участия других соединений [3]. Тиоктацид (оригинальный препарат альфа-липоевой кислоты) оказывает выраженное нейропротективное, эндопротективное, а также гепатопротективное действие, способствуя уменьшению выраженности жирового гепатоза, обладает липотропным действием [18].

Высокая эффективность и патогенетическое действие тиоктацида доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN) [21].

Однако все эти исследования проводились у взрослых пациентов, преимущественно при СД 2-го типа. Исследования эффективности и безопасности применения препаратов тиоктовой кислоты у детей малочисленны. По данным Г. И. Сивоус, при назначении в течение 8 нед 600 мг тиоктацида 1 раз в сутки детям с СД 1-го типа наблюдалось достоверное снижение количества жалоб, улучшение чувствительности, показателей ЭМГ.

Такая схема терапии не вызвала каких-либо неблагоприятных эффектов [14].

Не разработан эффективный алгоритм назначения этих препаратов детям и подросткам. Используемая у взрослых эффективная схема внутривенного введения препарата с последующим курсом перорального его назначения в качестве поддерживающей терапии в детском возрасте не используется из-за психологической травматизации ребенка инвазивными методами лечения.

В настоящее время на фармацевтическом рынке тиоктацид представлен в виде таблетированной формы тиоктацид БВ (это форма альфа-липоевой кислоты второго поколения). Отличие тиоктацида БВ от обычной таблетированной формы альфа-липоевой кислоты состоит в более быстром достижении максимальной концентрации в крови и более высокой биодоступности. Изменения в составе препарата привели к ускорению высвобождения активного вещества из таблеток, что позволяет добиться пика его концентрации в крови за более короткое время; ранее это было возможно только при внутривенном введении препарата.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и безопасности препарата тиоктацид БВ 600 фирмы "Плива" (Германия) в детской практике. Задачи исследования: оценка нейропатических жалоб, изучение клинических характеристик функции периферических нервов, чувствительности, контроль уровня липидного обмена, уровня трансаминаз до лечения тиоктацидом БВ, в процессе и после него.

Материалы и методы

Лечение тиоктацидом БВ 600 проведено 10 больным СД 1-го типа (4 юноши и 6 девушек) в возрасте от 15 до 19 лет ($16,8 \pm 1,39$ года). Длительность СД составила от 11 до 18 лет ($13,7 \pm 2,3$ года). Уровень HbA_{1c} колебался от 9,0 до 13,4% (в среднем $11,2 \pm 1,4\%$). Среди других осложнений СД диагностированы: нефропатия на стадии микроальбуминурии у 1 пациента, непролиферативная ретинопатия у 8. Все пациенты проходили обследование в амбулаторных условиях и получали инсулинотерапию в интенсифицированном режиме введения. Контроль уровня гликемии осуществлялся в домашних условиях, ранее пациенты неоднократно

Таблица 1

Распространенность периферической нейропатии в зависимости от методов диагностики (Chiarelli F. и соавт. *Diabetes in Childhood and Adolescence Pediatr Adolesc. Med. Basel, Karger, 2005*)

Исследование	Количество обследованных	Возраст, годы	Стаж, годы	HbA_{1c} , %	ДПН, %	Метод
DCCT, 1988	278	13–39	1–15	$9,0 \pm 2$	39	Клиническая нейропатия
Donaghue и соавт., 1993	181	$15,0 \pm 1,9$	$7,5 (5–10,3)$	$8,2 (5,7–12,3)$	20/7	Нарушение вибрационной и температурной чувствительности
Olsen и соавт., 1994	61	$15,5 (10–21)$	$6,9 (1–19)$		20	Нарушение вибрационной чувствительности
Hyllienmark и соавт., 1995	75	$15,4 \pm 3,6$	$8,2 \pm 3,5$	$7,0 \pm 1,1$	57	ЭМГ
EURODIAB, 1996	1348	15–29			19	Клиническая нейропатия
Davis и соавт., 1997	307	$13,3 \pm 4,6$	$5,1 \pm 4,9$	$10,7 \pm 3,5$	9	Нарушение вибрационной чувствительности
Riihimaa и соавт., 2001	100	$13,7 \pm 2,0$	$7,0 \pm 3,5$	$8,5 \pm 1,7$	10	ЭМГ
Abad и соавт., 2002	35	8–16	$5,8 \pm 3,2$	$8,7 \pm 1,6$	43	Нарушение температурной чувствительности

Таблица 2

Характеристика групп

Показатель	Группа на лечении, $n = 10$	Группа контроля, $n = 9$
Средний возраст, годы	$16,8 \pm 1,39$	$15,4 \pm 1,2$
Средний стаж СД 1-го типа, годы	$13,7 \pm 2,3$	$9,2 \pm 3,5$
HbA _{1c} , %	$11,2 \pm 1,4$	$11,7 \pm 2,8$
Нефропатия на стадии микроальбуминурии	1 (10%)	3 (33%)
Ретинопатия	8 (80%)	5 (55%)

проходили обучение в школе самоконтроля. В течение 3 нед тиоктадид 600 БВ назначался по 600 мг 3 раза в день, до приема пищи; далее — по 600 мг 1 раз в день, утром до еды, в течение 2 мес, общий срок терапии составил около 3 мес.

В контрольную группу включены 9 пациентов с СД 1-го типа (5 юношей и 4 девушки), близкие по возрасту (средний возраст $15,4 \pm 1,2$ года) и уровню HbA_{1c} (в среднем $11,7 \pm 2,8\%$), не получавшие в период исследования препаратов альфа-липоевой кислоты, с выявленной ДПСП. Средняя длительность СД в контрольной группе ($9,2 \pm 3,5$ года) была на 4,5 года меньше, чем в основной. Группа была сформирована из пациентов, которые ранее находились на стационарном лечении в Эндокринологическом научном центре (ЭНЦ) РАМН. Повторное обследование было проведено при плановой госпитализации через 6 мес (табл. 2). При этом уровень HbA_{1c} снизился на 1,3%.

Критериями включения в обе группы было наличие ДПСП, верифицированное на основании изменения ЭМГ, возраст от 10 до 19 лет. Критериями исключения являлись: диабетическая нефропатия с нарушением клубочковой фильтрации и уровнем креатинина сыворотки выше 2 мг/дл (> 177 мкмоль/л), острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз; клинически значимое активное заболевание печени или ослабленная функция печени, определяемая соотношением АСТ/АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений и более; гипокортицизм и гипотиреоз; заболевания ЦНС.

Для оценки интенсивности нейропатических жалоб использовали шкалу неврологических симптомов TSS (Total Symptom Score), предложенную D. Ziegler и соавт. в 1995 г. (табл. 3). Пациентам предлагалось проанализировать интенсивность и частоту каждой из жалоб. Оценивали жалобы на боль, парестезии, онемение, чувство жжения. В зависимости от частоты (редко, часто, постоянно) и интенсивности (отсутствует, легкая, средняя, тяже-

Таблица 3

Шкала неврологических симптомов (TSS)

Частота симптомов	Интенсивность, баллы			
	отсутствует	легкая	средняя	тяжелая
Редко	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

лая) симптомов присваивались баллы. Затем баллы суммировали и полученный общий результат использовали для оценки терапевтического эффекта тиоктадида БВ. Жалобы часто носят субъективный характер, для объективной оценки состояния периферических нервов необходимо клиническое неврологическое обследование. В него входит оценка различных видов чувствительности (вибрационной, тактильной, температурной), определение коленных и ахилловых рефлексов, ЭМГ. Количественную оценку и определение степени тяжести ДПСП проводили по шкале NDS — Neuropathy Disability Score (табл. 4), разработанной M. J. Young в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Исследование проводили на нижних конечностях с вычислением суммы баллов. Вибрационную чувствительность определяли с помощью градуированного камертона 128 Гц на тыльной поверхности костного выступа первого плюснефалангового сочленения на костной части дорсальной поверхности дистальной фаланги большого пальца стопы (норма ≥ 7 усл. ед.). Температурную чувствительность определяли с помощью Thio-Therm на тыльной поверхности большого пальца стопы (температурная чувствительность считалась сохранной, если большой адекватно реагировал на холод и тепло). Тактильную чувствительность определяли с помощью Thio-Feel (10 г) на подошвенной поверхности стоп в области концевой фаланги I пальца, трижды прикасаясь к одной точке, причем одно из прикосновений было ложным (тактильная чувствительность считалась сохранной, если пациент ощущал прикосновение во всех точках). Рефлексы на ногах (коленный, ахиллов) определяли по классической методике [6].

Функциональное состояние периферических нервов исследовали методом стимуляционной ЭМГ на приборе Nicolet Viking IV NT с определением скорости распространения возбуждения (СРВ) по n. tibialis и амплитуды М-ответа. Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (m). Различия показателей между группами оценивали с использованием критерия Вилкоксона.

Таблица 4

Шкала неврологических нарушений NDS

Параметр	Норма	Снижена	Отсутствует
Вибрационная чувствительность (норма ≥ 7 усл. ед.)	0	1	1
Тактильная чувствительность	0	1	1
Температурная чувствительность	0	1	1
Рефлексы	0	1	2

Примечание. Исследование проводится на нижних конечностях с вычислением суммы баллов. Максимальное значение может составить 10 баллов. Умеренная нейропатия — при сумме баллов 3–5. Выраженная нейропатия — при сумме баллов 6–8. Тяжелая нейропатия — при сумме баллов 9–10.

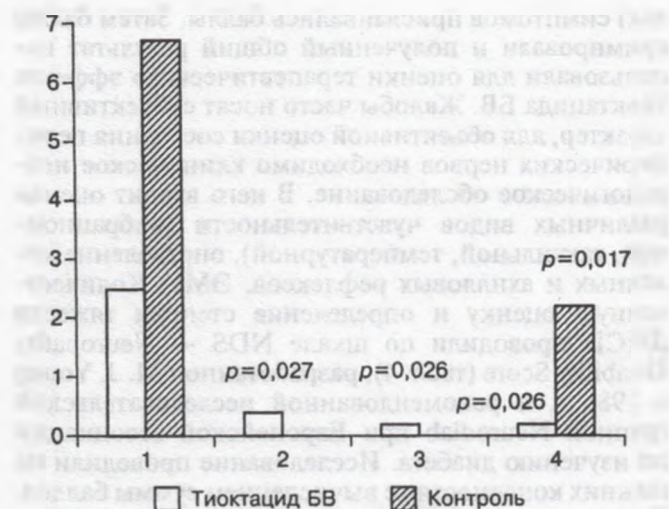


Рис. 1. Изменения TSS на фоне лечения и в группе контроля.

По оси ординат — уровень TSS (в баллах), по оси абсцисс здесь и на рис. 2—7: 1 — исходно, 2 — через 3 нед, 3 — через 3 мес, 4 — через 6 мес.

Результаты и их обсуждение

Исследование безопасности. В процессе лечения тиоктацидом БВ не наблюдалось серьезных побочных явлений, связанных с приемом препарата. При исследовании уровня печеночных ферментов не зарегистрировано их изменение через 3 нед и 3 мес терапии: исходно среднее значение АЛТ 19,5 U/l, АСТ 22,7 U/l, через 3 нед — 20,24 и 21,34 U/l соответственно, через 3 мес — 19,8 и 21,4 U/l соответственно ($p = 0,8$, $p = 0,5$).

Двое пациентов являлись носителями вируса гепатита С. На фоне лечения тиоктацидом БВ у одного из них через 3 нед приема препарата отмечалось увеличение печеночных трансаминаз: АЛТ с 33,8 до 55 U/l (норма 4-41) и АСТ с 35,2 до 44 U/l (норма 4-38). Это увеличение не было клинически значимым, что позволило продолжить терапию в поддерживающей дозе и показало безопасность применения тиоктацида БВ даже при носительстве гепатита С. Через 3 мес показатели АЛТ и АСТ пришли к норме — 29,6 и 30,2 U/l соответственно. У 2-го пациента с гепатитом С показатели уровня трансаминаз оставались в пределах нормы на протяжении всего лечения. У 1 пациента на фоне приема тиоктацида БВ появились признаки крапивницы, которые отмечались ранее при применении других препаратов альфа-липоевой кислоты, о чем пациент не сообщил исследователю, в связи с чем препарат был отменен.

Исследование эффективности. В целом по группе частота симптомов нейропатии (боль, жжение, парестезии, онемение) значительно уменьшилась. Число баллов до лечения составило $2,5 \pm 2,1$, через 3 нед — $0,4 \pm 1,5$ ($p = 0,027$), через 3 мес — $0,3 \pm 1,4$ ($p = 0,026$); через 3 мес после отмены лечения количество баллов оставалось прежним. В контрольной группе частота и степень нейропатических жалоб исходно были выражены значительно сильнее, чем в основной группе (TSS $6,7 \pm 7,2$ балла против $2,5 \pm 2,1$ балла). На фоне улучшения компенсации диабета отмечалось достоверное снижение TSS до $2,22 \pm 2,5$ балла; $p = 0,017$ (рис. 1).

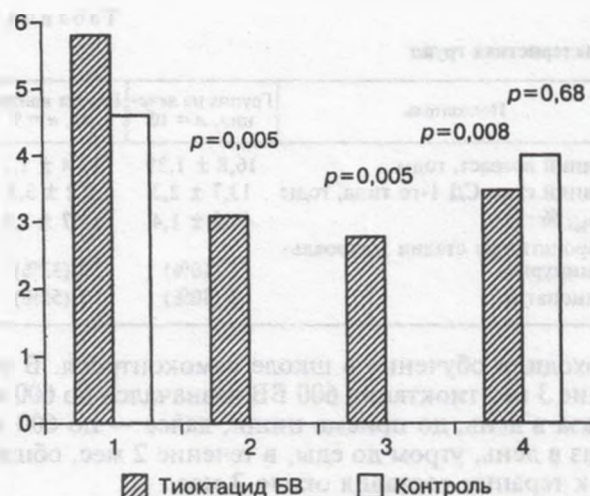


Рис. 2. Изменения NDS на фоне лечения и в группе контроля.

По оси ординат — уровень NDS (в баллах).

Симптомы неврологических нарушений (снижение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности, рефлексов) достоверно уменьшились с $5,8 \pm 1,1$ до $3,1 \pm 2,38$ балла ($p = 0,005$) через 3 нед и до $2,8 \pm 2,2$ балла ($p = 0,005$) через 3 мес лечения; через 3 мес после отмены препарата количество баллов составило $3,5 \pm 2,2$ ($p = 0,008$). Уменьшение нарушения чувствительности в контрольной группе было недостоверным (NDS_{исх.} — $4,6 \pm 3,0$, при повторном исследовании — $4,0 \pm 1,7$, $p = 0,68$ (рис. 2)).

Как видно на рис. 3, исходно 90% пациентов имели нарушения вибрационной, 80% температурной и 10% тактильной чувствительности. На фоне проводимой терапии к 3-й неделе лечения количество пациентов с нарушением вибрационной чувствительности уменьшилось до 40% (4 пациента), а

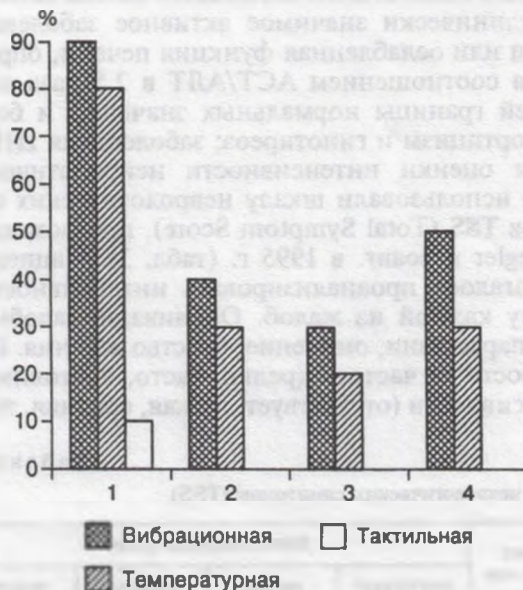


Рис. 3. Динамика изменения нарушений чувствительности на фоне лечения.

По оси ординат — количество пациентов с данным видом нарушения чувствительности.

Таблица 5

Динамика ЭМГ в группе контроля и в группе на лечении

Параметр	Тиоктацид БВ (n = 10)				Группа контроля (n = 9)	
ЭМГ n. tibialis	исходно	через 3 нед терапии	через 3 мес терапии	через 3 мес после отмены лечения	исходно	через 6 мес без лечения
Амплитуда М-ответа, мВ (норма $\geq 3,5$ мВ)	$6,7 \pm 2,8$	$7,3 \pm 3,0$ $p^* = 0,036$	$8,6 \pm 3,8$ $p^* = 0,048$	$8,6 \pm 3,6$ $p^* = 0,047$	$8,3 \pm 3,9$	$9,0 \pm 4,1$ $p = 0,678$
СРВ, м/с (норма ≥ 40 м/с)	$38,4 \pm 2,4$	$40,1 \pm 2,9$ $p^* = 0,027$	$40,4 \pm 3,5$ $p^* = 0,032$	$40,1 \pm 3,0$ $p^* = 0,03$	$32,7 \pm 4,6$	$34,8 \pm 6,0$ $p = 0,034$

Примечание. p^* — достоверность различия с исходными данными.

с температурной — до 30% (3 пациента). Полностью восстановилась тактильная чувствительность. К 3-му месяцу лечения показатели чувствительности продолжали улучшаться. Через 3 мес после проведенного лечения нарушения вибрационной и температурной чувствительности выявлены у 50 и 30% пациентов соответственно.

Динамика электронейромиографических показателей в двух группах представлена в табл. 5. При исследовании двигательных волокон выявлено увеличение СРВ по волокнам n. tibialis с $38,4 \pm 2,4$ м/с в начале лечения до $40,1 \pm 2,9$ м/с ($p = 0,027$) после 3 нед приема тиоктацида БВ и $40,4 \pm 3,5$ м/с ($p = 0,032$) к 3-му месяцу, увеличение амплитуды М-ответа с $6,7 \pm 2,8$ до $7,3 \pm 3,0$ ($p = 0,036$) через 3 нед и до $8,6 \pm 3,8$ ($p = 0,048$) к 3-му месяцу лечения. Через 3 мес после отмены терапии значимого ухудшения показателей не отмечено. В группе контроля также наблюдалось улучшение показателей СРВ n. tibialis — с $32,74,6$ до $34,8 \pm 6,0$ м/с ($p = 0,034$), амплитуды М-ответа с $8,3 \pm 3,9$ до $9,0 \pm 4,1$ ($p = 0,678$), хотя и с меньшим уровнем достоверности, чем в группе лечения. Таким образом, в группе лечения получены лучшие результаты в динамике показателей ЭМГ и восстановления чувствительности.

Полученные данные подтверждают, что лечение тиоктовой кислотой приводит к уменьшению нейропатических жалоб и оказывает корригирующее воздействие на проявления ДПСР в виде восстановления нарушенной чувствительности. Положительные результаты получены уже через 3 нед лечения [12] и дальнейшее улучшение показателей зафиксировано через 3 мес на фоне терапии. По данным литературы, тиоктовая кислота уменьшает окислительный стресс, способна предотвратить образование конечных продуктов гликирования, уси-

ливает выделение фактора роста нервов, увеличивает эндоневральный кровоток, что сопровождается значительным увеличением скорости проведения по нервам [15].

На протяжении 3 мес исследования у всех больных доза инсулина сохранялась без изменений. При исследовании показателей жирового обмена при их сравнении до назначения тиоктацида БВ и после не отмечено достоверных изменений: до лечения средний уровень холестерина составлял $4,7$ ммоль/л, после окончания лечения — $4,6$ ммоль/л ($p = 0,6$), триглицеридов — $0,6$ и $0,8$ ммоль/л соответственно ($p = 0,4$).

В целом эффективность от проводимого лечения по данным ЭМГ колебалась в широких пределах и не всегда зависела от степени неврологических нарушений. У 40% детей удалось получить нормальные данные ЭМГ после 3 мес лечения. У 60% детей отмечалось улучшение показателей ЭМГ. Через 3 мес после проведенной терапии у 70% пациентов сохранялся положительный результат от проведенного лечения, у 30% диагностировано некоторое ухудшение показателей.

Приводим 2 клинических наблюдения пациентов с множественными осложнениями СД 1-го типа и динамику тяжелых нейропатических нарушений.

Больная Б., 19 лет, СД 1-го типа с 7 лет, стаж 12 лет. Тяжелая декомпенсация СД в первые годы болезни. Гепатит С. Осложнения: диабетическая ретинопатия III стадии, катаракта (послеопераци-

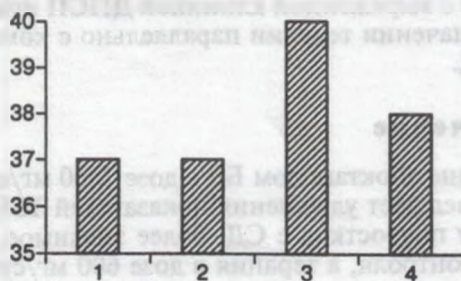


Рис. 4. Динамика СРВ у пациентки Б.

По оси ординат — уровень СРВ (в м/с).

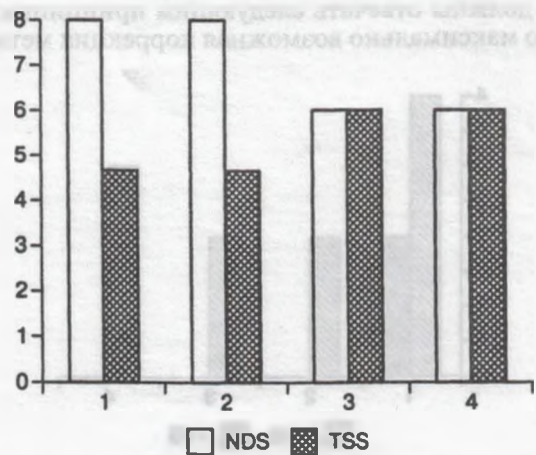


Рис. 5. Динамика TSS и NDS у пациентки Б.

По оси ординат — уровень TSS и NDS (в баллах).

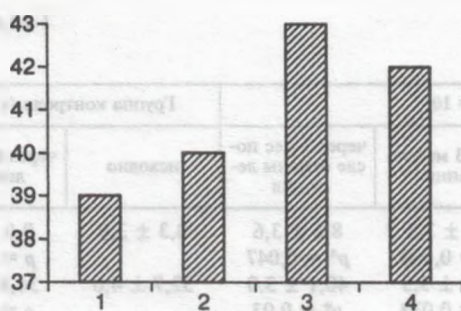


Рис. 6. Динамика CPB у пациента К.

По оси ординат — уровень CPB (в м/с).

онная афакия OU), хайропатия III—IV стадии, диабетическая автономная и периферическая нейропатия стадии 2A. Больная была включена в исследование, данные представлены на рис. 4, 5. На фоне 3-месячного лечения наблюдалась полная нормализация показателей ЭМГ, улучшение показателей NDS. Несмотря на снижение HbA_{1c} (с 9,0 до 8,1%), через 3 мес после отмены препарата показатели динамики CPB ухудшались. Также обращает на себя внимание увеличение количества нейропатических жалоб через 3 нед лечения (на фоне улучшения чувствительности на нижних конечностях).

Больной К., 17 лет, болен СД 1-го типа с 1 года, в течение 16 лет. Осложнения: диабетическая ретинопатия I—II стадии, диабетическая периферическая полинейропатия, стадии 2A. На рис. 6, 7 представлены данные лечения. Как видно, на фоне проводимой терапии тиоктацидом БВ нормализовались показатели ЭМГ, исчезли нейропатические жалобы, все эти показатели остались в норме и после отмены препарата через 3 мес.

В доступной литературе нам не встретилось исследований эффективности и безопасности применения тиоктацида БВ у детей и подростков. При исследовании применения альфа-липоевой кислоты у взрослых (ORPIL) было доказано, что 3 нед пероральной терапии тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг так же эффективно снимали боль, жжение у пациентов с ДПСР, как 3 нед внутривенной терапии тиоктацидом в дозе 600 мг/сут (ALADIN I) [19, 20].

Требования к лечению ДПСР у детей и подростков должны отвечать следующим принципам: не только максимально возможная коррекция метабо-

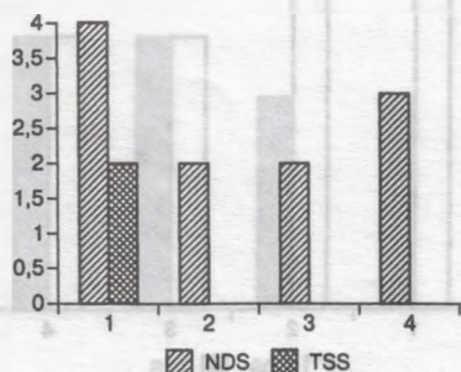


Рис. 7. Динамика TSS и NDS у пациента К.

По оси ординат — уровень TSS и NDS (в баллах).

лических нарушений, но и патогенетическая направленность и безопасность лечения, удобство в использовании препаратов, возможность проводить лечение в амбулаторных условиях. Особо следует отметить нежелательность применения инъекционных методов лечения в связи с большим количеством ежедневных инъекций инсулина.

У пациентки Б. на фоне лечения наблюдалось усиление нейропатической боли. Усиление боли связано, по-видимому, с улучшением восстановления кожного кровотока, который контролируется симпатическими нервами. Известно, что повышенный кровоток вследствие снижения вазоконстрикторных влияний и превалирования вазодилатирующих с открытием артериовенозных шунтов в некоторых случаях может быть непосредственной причиной болевого синдрома [2]. В представленных нами примерах обращает на себя внимание разный по продолжительности эффект от лечения тиоктацидом БВ. У пациентки Б. ДПСР была более тяжелая (с выраженным болевым синдромом) по сравнению с пациентом К., поэтому и лечение ДПСР должно быть более длительным. Ей было рекомендовано повторить курс лечения тиоктацидом БВ в дозе 600 мг/сут через 6 мес, в течение 2 мес.

Улучшение ряда показателей ДПСР при снижении HbA_{1c} свидетельствует о функциональном характере этих изменений. Однако больные с ДПСР, верифицированной не только по показаниям ЭМГ, но и имеющие нейропатические жалобы и неврологические нарушения, представляют группу с наиболее тяжелым, трудно поддающимся компенсации течением СД. Это видно по больным контрольной группы: несмотря на коррекцию инсулинотерапии в условиях ФГУ ЭНЦ средний уровень HbA_{1c} через 6 мес не достиг даже субоптимальных значений. С другой стороны, даже при достижении целевых показателей HbA_{1c} проявления ДПСР могут сохраняться, как это видно из представленного наблюдения.

В контрольной группе мы получили достоверное снижение частоты и интенсивности симптомов ДПСР, увеличение CPB по данным ЭМГ на фоне улучшения компенсации заболевания, что еще раз подтверждает концепцию о необходимости начинать терапевтическую тактику с попыток улучшения метаболической компенсации. При недостаточном эффекте такие пациенты нуждаются в назначении патогенетической терапии ДПСР, при этом препаратом выбора может быть тиоктацид БВ. Больные с выраженной клиникой ДПСР нуждаются в назначении терапии параллельно с компенсацией СД.

Заключение

Лечение тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг/сут уже через 3 нед дает улучшения показателей TSS, NDS и ЭМГ у подростков с СД, более значимое, чем в группе контроля, а терапия в дозе 600 мг/сут этим препаратом в течение 2 мес улучшает достигнутый результат. Проведенное исследование показало высокую переносимость достаточно высокой дозы

препарата. Некоторым пациентам с более выраженной ДПСР (наличие болевой формы) спустя 6 мес целесообразно повторить курс терапии тиктоцидом БВ в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова Е. А. Пути интенсификации лечения детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. // Пробл. эндокринол. — 2000. — № 6. — С. 29—34.
4. Богданов Э. И., Талантов В. В., Мухамедзянов Р. З. // Вестн. неврол. (Казань). — 2000. — № 3/4. — С. 59—67.
5. Воронько О. Е., Якунина Н. Ю., Строков И. А. и др. // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 230—234.
6. Гурьева И. В., Комелягина Е. Ю., Кузина И. В., Аметов А. С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Метод. рекомендации. — М., 2004.
7. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
8. Емельянов А. О. Новые технологии и оптимизация самоконтроля у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
9. Зотова Е. В., Савостьянов К. В., Чистяков Д. А. и др. // Молекул. биол. — 2003. — Т. 37, № 6. — С. 1—6.
10. Зотова Е. В., Воронько О. Е., Бурса Т. Р. и др. // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 224—229.
11. Котов С. В. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
12. Кураева Т. Л., Светлова Г. Н., Ходжамирзан Н. Л., Петеркова В. А. // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 139—144.
13. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Андрианова Е. А. и др. // Сахарный диабет. — 2004. — № 3. — С. 48—51.
14. Сивоус Г. И. // Фарматека. — 2003. — № 8. — С. 71.
15. Строков И. А., Баринов А. Н., Новосадова М. В. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9. — С. 7—8.
16. Cowell R. M., Russell J. // J. Invest. Med. — 2004. — Vol. 52, N 1. — P. 33—44.
17. Dyck P. J., Kratz K. M., Kames J. L. et al. // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 817—830.
18. Konrad D. // Antioxid Redox Signal. — 2005. — Vol. 7, N 7—8. — P. 1032—1039.
19. Fuhrau K.-J. et al. // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 1—4.
20. Ziegler D. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
21. Ziegler D. // Treat. Endocrinol. — 2004. — Vol. 3. — P. 173—189.

Поступила 16.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379-008.64-07:616.153.45]:001.891.7

А. В. Древаль, Е. Г. Старостина, И. В. Мисникова, Ю. А. Редькин, О. А. Древаль

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕПРЕРЫВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ И ДАННЫМИ САМОКОНТРОЛЯ

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

Гликемия, определяемая при самоконтроле перед едой, коррелирует с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Это указывает на то, что гликемия, определяемая глюкометром до еды, отражает качество компенсации сахарного диабета (СД) как пролонгированным, так и короткими препаратами инсулина, но только у больных, которые тщательно рассчитывают необходимую дозу короткого инсулина.

Выявленная отчетливая корреляция между результатами тщательного проводимого самоконтроля и данными непрерывного исследования гликемии указывает на то, что используемая на сегодня методика самоконтроля является адекватным методом достижения таких показателей суточной гликемии, которые приводят к целевым значениям HbA_{1c} и соответственно гарантируют снижение осложнений СД.

Метод корреляции результатов самоконтроля и данных CGMS после еды может использоваться для оценки качества самоконтроля гликемии у лиц, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, особенно коротким инсулином: отсутствие такой корреляции свидетельствует о плохом самоконтроле.

В качестве интегральной оценки непрерывного исследования гликемии можно использовать как усредненные показатели гликемии, так и площадь под гликемической кривой — они в равной степени коррелируют с результатами самоконтроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, система суточного мониторингирования глюкозы крови, самоконтроль, гликированный гемоглобин.

Glycemia detectable before meal during self-control correlated with the parameters of continuous blood glucose monitoring before and after meal. This indicates that glycemia determined by a glucometer before meal reflects the quality of compensation of diabetes mellitus (DM) with long- and short-acting insulin preparations, but only in the patients who carefully calculate the required dose of short-acting insulin.

The clear correlation between the results of careful self-control and the data of continuous glucose monitoring points to the fact that the current self-control procedure is an adequate method for attaining the daily glucose levels that lead to the goal values of HbA_{1c} and, accordingly, guarantee a reduction in the complications of DM.

The correlation of the results of self-control and CGMS data correlations after meals may be used for a rating of self-control quality in the persons receiving intensified insulin therapy with short-acting insulin in particular: absence of such a correlation is indicative of poor self-control.

Both the averaged blood glucose levels and the area under the glycemic curve may be used as an integral estimate as they equally correlate with the results of blood glucose level self-control.

Key words: type 1 diabetes, 24-hour blood glucose monitoring system, self-control, glycosylated hemoglobin.

В исследовании DCCT (Diabetes Control and Diabetes Trial [2]) показано, что частый и эффективный самоконтроль гликемии сопровождается снижением уровня HbA_{1c} и предотвращает развитие

поздних осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1). Нет причин полагать, что гипергликемия в какой-то определенный день более значима для развития осложнений, чем в любой другой день.

В связи с этим было высказано предположение, которое подтверждается и результатами DCCT, что краткосрочным прогностическим показателем развития поздних осложнений СД может служить показатель HbA_{1c} , который отражает усредненный уровень гликемии за несколько десятков дней [6].

Вместе с тем обычно 4-кратный самоконтроль гликемии в течение дня (перед завтраком, обедом, ужином и сном) представляет собой всего лишь редкие точки, по которым врач или больной должен судить о непрерывно меняющемся в течение суток уровне гликемии. Такой подход к исследованию гликемии основывается на предположении, что гликемия в точках самоконтроля является интегральным показателем уровня гликемии как до взятия крови глюкометром, так и после этого. Недавно предложенный для клинической практики прибор непрерывного исследования гликемии (Minimed CGMS — Continuous Glucose Monitoring System) [1, 3—5, 7] позволяет уточнить связь между гликемией в самоконтроле и непрерывной кривой гликемии вокруг точки самоконтроля.

В связи с вышесказанным целью нашей работы является исследование взаимосвязи гликемии при самоконтроле с данными непрерывного исследования гликемии.

Материалы и методы

Обследованы 16 больных СД1 (4 мужчины, 12 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст $39,4 \pm 15$ лет) со стажем заболевания от 6 до 44 лет (в среднем $12,2 \pm 15,4$ года), получающих интенсифицированную инсулинотерапию.

Дозу короткого инсулина перед едой рассчитывали в зависимости от уровня гликемии перед едой и количества планируемых к приему хлебных единиц (ХЕ). В результате общая доза инсулина перед едой составляет сумму: доза инсулина, необходимая для снижения гликемии до целевого уровня (6 ммоль/л) плюс доза инсулина, необходимая для утилизации принятых углеводов:

$$ДИ = (ГПЕ - 6)/2 + k \cdot КХЕ,$$

где ДИ — общая доза инсулина; ГПЕ — гипергликемия перед едой, превышающая 6 ммоль/л; КХЕ — количество ХЕ, которые больной планирует употребить с едой; k — коэффициент утилизации ХЕ, который подбирается индивидуально и составлял от 1 до 2 (обычно 2 для завтрака, 1,5 для обеда и 1 для ужина).

Самоконтроль гликемии больные осуществляли ежедневно не реже 5 раз в день с помощью глюкометра, причем обязательно перед основными приемами пищи и перед сном.

Для непрерывного исследования гликемии (CGMS) используют 23-калибровый подкожный катетер, который вводят в подкож-

но-жировую клетчатку живота, на срок до 72 ч. Он соединен проводом с небольшим (размером с пейджер) устройством — Medtronic MiniMed CGMS System Gold (MMT-7102W), которое функционирует как монитор и накопитель показателей гликемии в процессе исследования. Сенсор определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидажным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. Только эти усредненные за каждые 5 мин результаты доступны исследователю. Сенсор автоматически калибруется по результатам исследования глюкометром гликемии в капиллярной крови больного, исходя из предположения, что уровень глюкозы в интерстициальной жидкости и в крови связаны линейно.

Исследование CGMS проводили в стационаре, когда больные получали лечение в клинике. У пациентов непрерывно исследовалась гликемия в течение 24, 48 или 72 ч в зависимости от клинических обстоятельств, хотя главной целью было исследование гликемии в течение полных 72 ч. Одновременно в этот период больные продолжали самоконтроль гликемии с помощью глюкометра. Полученные глюкометром данные пациенты регулярно вводили в прибор Medtronic для текущей калибровки сенсора. Больные также регистрировали приемы пищи, инъекции инсулина; данные вводили в прибор Medtronic и в протокол. После завершения исследования данные с прибора Medtronic с помощью специальной программы Minimed Solution Software загружались в компьютер и статистически обрабатывались. Полученные результаты CGMS представляются в компьютере в виде таблиц и графиков (рис. 1).

Статистика. Результаты исследования гликемии, полученные с помощью прибора CGMS (каждые 5 мин) и самоконтроля (перед едой), экспортировались в программу Excel. В этой программе рассчитывались средние значения CGMS за определенные промежутки времени (см. таблицу). Корреляция между средними значениями CGMS и самоконтролем рассчитывалась в программе Statistica.

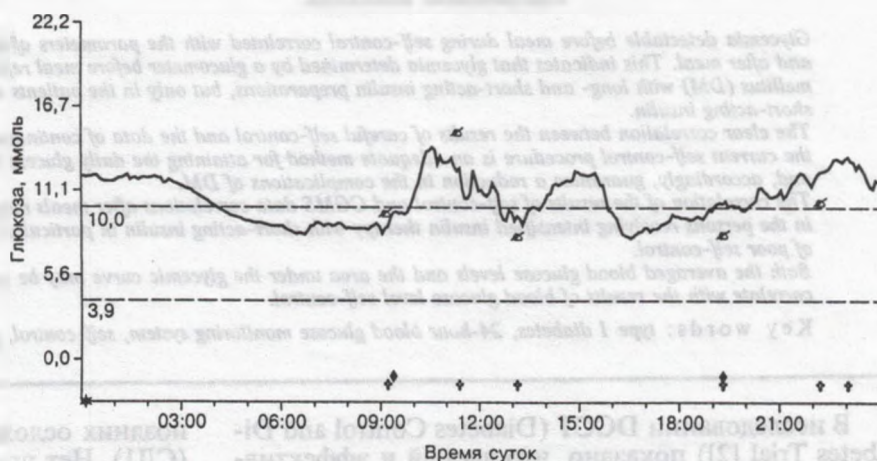


Рис. 1. Пример рабочего экрана программного обеспечения Minimed Solution Software в системе суточного мониторинга глюкозы крови.

Результаты и их обсуждение

Когда больной получает интенсифицированную терапию, то уровень гликемии перед едой он использует в качестве одного из главных критериев подбора дозы короткого инсулина. В связи с этим степень повышения гликемии и после еды может быть связана с уровнем гликемии, определяемой при самоконтроле перед едой.

С другой стороны, уровень гликемии, фиксируемый больным перед едой, очевидно, связан и с предшествующим измерению уровнем гликемии. Однако неясно, какая из этих связей является более сильной? Это важный вопрос, прежде всего потому, что ответ на него позволит выяснить, что в большей степени отражает самоконтроль гликемии перед едой — эффективность базального лечения (например, пролонгированным препаратом, когда гликемия определяется натощак) или болюсного (коротким инсулином).

Поскольку в настоящее время появилась возможность непрерывного исследования гликемии (CGMS), то эта задача решается относительно легко. Достаточно рассчитать корреляцию между средними показателями гликемии при самоконтроле и непрерывном исследовании гликемии (см. таблицу).

Как видно из таблицы, гликемия при самоконтроле до еды коррелировала с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Эти данные свидетельствуют, что, с одной стороны, показатели гликемии перед приемом пищи при самоконтроле отражают средние значения гликемии за несколько часов до еды. С другой стороны, показатели гликемии перед приемом пищи при самоконтроле связаны и со средними значениями гликемии после еды.

Полученные нами данные не совпадают с результатами S. Zavalkoff и соавт. [8]. В их исследовании показатели самоконтроля перед завтраком, ужином и перед сном коррелировали со средними

значениями CGMS, полученными перед завтраком, ужином и перед сном, и не коррелировали со значениями CGMS после еды. Следовательно, по данным S. Zavalkoff и соавт. [8], показатели самоконтроля перед едой отражают прежде всего эффективность лечения только пролонгированным инсулином, но не коротким, вводимым перед едой.

В отличие от S. Zavalkoff и соавт. [8] в нашем исследовании выявлена корреляция между показателями самоконтроля перед едой и средними значениями GGMS после еды, что, как было указано выше, отражает эффективность лечения коротким инсулином, вводимым перед едой.

Полученное различие, вероятно, связано с тем, что в работе S. Zavalkoff и соавт. [8] не придавалось особого значения качеству самоконтроля диабета и более того характеру инсулинотерапии — одновременно анализировались данные у больных, получающих интенсифицированную и традиционную инсулинотерапию. И, кроме того, исследование проводилось в амбулаторных условиях, где строгий самоконтроль поддерживать намного труднее, чем в стационаре. Таким образом, следует полагать, что пациенты с СД в работе S. Zavalkoff и соавт. [8] скорее всего так тщательно не рассчитывали дозу короткого инсулина перед едой в зависимости от гликемии при самоконтроле, как в нашем исследовании. В результате ими не было получено корреляции между значениями самоконтроля перед едой и данными CGMS после еды. В то время как в нашем исследовании все больные находились на интенсифицированной инсулинотерапии и тщательно вычисляли необходимую дозу короткого инсулина по специальной формуле, в которую входила гликемия, определяемая глюкометром перед едой.

С учетом вышесказанного, можно предположить, что наличие корреляции у больного между данными самоконтроля перед едой и гликемией после еды, определяемой CGMS, может служить показателем качества расчета больным дозы корот-

Корреляция между средними уровнями (ср) непрерывного исследования гликемии (CGMS), площадью под непрерывной кривой гликемии (пл) и гликемией при самоконтроле (СК)

Время	Исследование		$M \pm m$	R	p
До завтрака	CGMS (8ч)	Ср	$9,51 \pm 2,54$	$R_{1,3} = 0,629$	$p_{1,3} < 0,0001$
		Пл	$4348,79 \pm 1583,19$	$R_{2,3} = 0,422$	$p_{2,3} < 0,006$
	СК		$11,80 \pm 3,25$	$R_{1,2} = 0,83947$	$p_{1,2} < 0,0001$
После завтрака	CGMS (2ч)	Ср	$12,49 \pm 2,47$	$R = 0,654$	$p < 0,0001$
		Пл	$10,64 \pm 3,26$	$R_{1,3} = 0,531$	$p_{1,3} < 0,0007$
	СК		$9,32 \pm 4,53$	$R_{1,2} = 0,999$	$p_{1,2} < 0,0001$
До обеда	CGMS (4ч)	Ср	$2701,875 \pm 779,5105$	$R_{2,3} = 0,543$	$p_{2,3} < 0,0009$
		Пл	$9,66 \pm 4,13$	$R = 0,676$	$p < 0,0001$
	СК		$9,62 \pm 2,94$	$R_{1,3} = 0,526$	$p_{1,3} < 0,0001$
После обеда	CGMS (2ч)	Ср	$2336,80 \pm 915,62$	$R_{2,3} = 0,765$	$p_{2,3} < 0,0001$
		Пл	$7,75 \pm 2,92$	$R_{1,2} = 0,988$	$p_{1,2} < 0,0001$
	СК		$8,55 \pm 1,96$	$R = 0,431$	$p < 0,1$
После ужина	CGMS (2ч)	Ср	$9,23 \pm 3,23$	$R_{1,3} = 0,786$	$p_{1,3} < 0,0001$
		Пл	$2242,87 \pm 847,22$	$R_{2,3} = 0,750$	$p_{2,3} < 0,0001$
	СК		$9,17 \pm 3,69$	$R_{1,2} = 0,543$	$p_{1,2} < 0,0001$
Перед сном	CGMS (4ч)	Ср	$8,85 \pm 2,25$	$R = 0,617$	$p < 0,0001$
		Пл			
Ночью	CGMS (8ч)				

Примечание. $p_{1,3}$ и $p_{1,2}$ — корреляция средних значений CGMS и гликемии в СК до еды; $R_{2,3}$ и $p_{2,3}$ — корреляция площади под кривой CGMS и гликемии в СК до еды; $R_{1,2}$ и $p_{1,2}$ — корреляция средних значений CGMS и площади под кривой CGMS до еды; R и p — корреляция средних значений CGMS и гликемии в СК после еды.

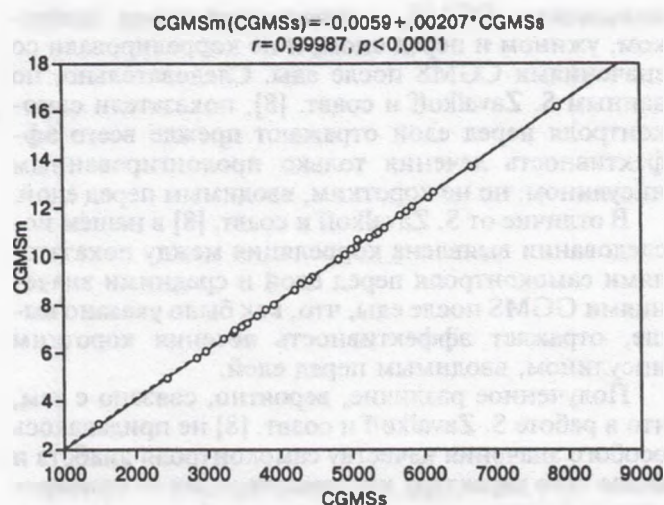


Рис. 2. Корреляция между площадью под непрерывной гликемической кривой (CGMSs) и средним уровнем гликемии, вычисленным по данным CGMS (CGMSm).

кого инсулина. Однако этот метод для отдельного больного можно будет применять только с новым поколением приборов непрерывного исследования гликемии, которые позволяют непрерывно его использовать в течение нескольких десятков дней, что является необходимым условием для получения статистически значимых результатов у отдельного больного.

Кроме того, получен и ответ на поставленный во введении статьи вопрос: отражают ли точечные показатели гликемии в самоконтроле средний уровень гликемии до приема пищи и после? Из наших данных следует положительный ответ на этот вопрос. Следовательно, если больной определяет гликемию перед каждым приемом пищи и тщательно рассчитывает дозу инсулина в зависимости от гликемии перед едой и количеством планируемых к приему ХЕ, то, возможно, не обязательно каждый раз контролировать постприандиальную гликемию — она будет тем лучше, чем лучше показатели гликемии до еды. В результате при таком "усеченном" самоконтроле можно обеспечить целевые значения HbA_{1c} , на которые влияет, как известно, пре- и постприандиальная гликемия.

Вычисление среднего значения гликемии из данных непрерывного исследования гликемии (CGMS) представляет собой традиционный подход к анализу гликемии, но в случае непрерывной гликемической кривой можно использовать еще и такой показатель, как ограничиваемая кривой площадь. Для того чтобы оценить преимущества каждого из этих расчетов, нами были подсчитаны корреляция между площадью под непрерывной гликемической кривой и данными самоконтроля. Как видно из таблицы, эта корреляция аналогична той, которая была выше представлена между средними значениями CGMS и показателями самоконтроля.

Более того, между средними значениями гликемии, рассчитанными по данным CGMS, и площадью под непрерывной гликемической кривой имеется корреляция, близкая к 1 (рис. 2). Таким образом, расчеты среднего значения гликемии из кривой CGMS и площади под кривой CGMS являются практически эквивалентными.

Выводы

1. Гликемия, определяемая при самоконтроле перед едой, коррелирует с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Это указывает на то, что гликемия, определяемая глюкометром до еды, отражает качество компенсации СД как пролонгированным, так и коротким препаратами инсулина, но только у больных, которые тщательно рассчитывают необходимую дозу короткого инсулина.

2. Выявленная отчетливая корреляция между результатами тщательно проводимого самоконтроля и данными непрерывного исследования гликемии указывает на то, что используемая на сегодня методика самоконтроля является адекватным методом достижения таких показателей суточной гликемии, которые приводят к целевым значениям HbA_{1c} и соответственно гарантируют снижение осложнений СД.

3. Метод корреляции результатов самоконтроля и данных CGMS после еды может использоваться для оценки качества самоконтроля гликемии у лиц, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, особенно коротким инсулином: отсутствие такой корреляции свидетельствует о плохом самоконтроле.

4. В качестве интегральной оценки непрерывного исследования гликемии можно использовать как усредненные показатели гликемии, так и площадь под гликемической кривой — они в равной степени коррелируют с результатами самоконтроля гликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boland E., Monsod T., Delucia M. et al. // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 1858—1862.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
3. Gross T. M., Bode B. W., Einhorn D. et al. // *Diabet. Tech. Ther.* — 2000. — Vol. 2. — P. 49—56.
4. Gross T. M., Mastrototaro J. // *Diabet. Tech. Ther.* — 2000. — Vol. 2. — Suppl. 1. — P. 19—26.
5. Mastrototaro J. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 12. — Suppl. 3. — P. 751—758.
6. Mortensen H. B., Volund A. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1988. — Vol. 48. — P. 595—602.
7. Sternberg F., Hoss U., Salgado M., Pfeiffer E. F. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 1208—1209.
8. Zavalkov S. R., Polychronakos C. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 1603—1606.

Поступила 10.04.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.12-008.331.1-06:616.441-008.64]-07:616.1-008.1

Е. М. Дурыгина, Л. Г. Стронгин, Т. А. Некрасова

ГЕМОДИНАМИКА ПРИ СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия

Структурные изменения миокарда, нарушения диастолической функции правого и левого желудочков, показатели центральной и периферической гемодинамики были исследованы у 91 пациентки с артериальной гипертензией I–II степени, длительно получавших гипотензивную терапию. Пациентки были разделены на подгруппы в зависимости от состояния функции щитовидной железы: в 1-ю включили 51 больную с субклиническим гипотиреозом (СГ), 2-я состояла из 40 женщин с эутиреозом. СГ негативно влиял на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования: пациентки с СГ имели более выраженную гипертрофию межжелудочковой перегородки, большие конечно-систолический и конечно-диастолический размеры сердца и массу миокарда левого желудочка. Уровень ТТГ коррелировал с IVRT и другими показателями диастолической функции правого и левого желудочков. Фактически пациентки с СГ были предрасположены к развитию диастолической дисфункции по 1-му типу. Сосудистое сопротивление было повышено в обеих группах, но нарушения микроциркуляции оказались более отчетливыми при СГ. Заместительная терапия левотироксином способствовала улучшению некоторых параметров внутрисердечной и периферической центральной гемодинамики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, субклинический гипотиреоз, сердечно-сосудистое ремоделирование.

Myocardial structural changes, right and left ventricular diastolic dysfunction, and central and regional hemodynamic parameters were studied in 91 female patients with grades 1 and 2 arterial hypertension who had long received antihypertensive therapy. According to thyroid function, the patients were divided into 2 groups: 1) 51 patients with subclinical hypothyroidism (SH); 2) 40 women with euthyroidism. SH negatively affected the processes of cardiovascular remodeling: SH patients had a more pronounced ventricular septal hypertrophy, increased end-systolic and diastolic dimensions, and higher left ventricular mass. Thyroid-stimulating hormone level correlated with IVRT and other parameters of right and left ventricular diastolic function. Actually, the patients with SH are predisposed to the development of type 1 diastolic dysfunction. Vascular resistance was increased in both groups, but microcirculatory disorders were more evident in SH. Replacement therapy with levothyroxine promoted the improvement of some intracardiac, central, and regional hemodynamic parameters.

Key words: arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, cardiovascular remodeling.

В последнее время ряд исследований продемонстрировали негативное влияние субклинического гипотиреоза (СГ) на состояние сердца и сосудов у лиц без кардиальной патологии. Есть данные, что при СГ возможны нарушения систолической [14, 16] и диастолической [9, 11] функций сердца, обратимая эндотелиальная дисфункция [15], нарастание периферического сопротивления [12], развитие минимальных структурно-геометрических изменений сердца, включая небольшие, но статистически значимые сдвиги в сторону увеличения массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) [8].

Если развитие СГ сопровождается появлением кардиоваскулярных нарушений даже у лиц без кардиальной патологии, то при его сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями тем более нельзя исключить негативного влияния на внутрисердечную, центральную и периферическую гемодинамику.

Это особенно важно, если учесть широкую распространенность и социально-медицинскую значимость патологии щитовидной железы [3, 5].

Вместе с тем большинство исследований по проблеме СГ включало пациентов без органических заболеваний сердца, в частности без артериальной гипертензии (АГ), поэтому влияние СГ на процессы ремоделирования миокарда и эффективность заместительной терапии у лиц с кардиальной патологией изучены недостаточно.

В связи с этим мы поставили целью исследовать патогенетический вклад СГ в прогрессирование кардиоваскулярных нарушений при сочетании АГ I–II степени и СГ и оценить гемодинамические

эффекты заместительной терапии СГ у пациентов с сочетанной патологией.

Материалы и методы

В исследование была включена 91 больная (в возрасте от 24 до 60 лет) с АГ I–II степени по классификации ВОЗ/МОАГ 1999 г. У всех по результатам предварительного обследования была выявлена контролируемая АГ (АД менее 150/95 мм рт. ст.) на фоне ранее назначенного длительного приема гипотензивных препаратов. При определении степени АГ учитывали данные анамнеза и медицинской документации. Обязательным критерием было отсутствие любых изменений в характере гипотензивной терапии на протяжении как минимум 6 мес. Ингибиторы АПФ принимали 80 (87,9%) пациенток, кардиоселективные β -блокаторы — 52 (57,1%), диуретики — 40 (43,9%). Критериями исключения были: вторичный характер АГ, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), значимых нарушений ритма и проводимости, тяжелой сопутствующей патологии, манифестного гипотиреоза, гипертиреоза, узлового зоба, невозможность амбулаторного наблюдения. По результатам исследования уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного T_4 (fT_4), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), ультразвукового исследования щитовидной железы (УЗИ ЩЖ) были сформированы 2 группы. В 1-ю группу вошла 51 больная с АГ I–II степени и сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом и СГ (ТТГ > 4 мкЕД/мл при повторных измерениях с интервалом 3 мес, ультразвуковые изменения ЩЖ,

Таблица 1
Показатели структуры и систолической функции сердца по данным ЭхоКГ у пациенток 1-й и 2-й групп наблюдения

Показатель	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 40)	p (Z)
ИЛП, см/м ²	1,90 ± 0,033	1,78 ± 0,036	0,045 (1,99)
ИКДР, см/м ²	2,67 ± 0,044	2,53 ± 0,043	0,026 (2,22)
ИКСР, см/м ²	1,84 ± 0,039	1,73 ± 0,033	0,044 (2,01)
ТМЖП, см	1,02 ± 0,026	0,93 ± 0,032	0,048 (1,97)
ТЗСЛЖ, см	1,04 ± 0,025	0,99 ± 0,022	0,33 (0,97)
ИММ, г/м ²	99,2 ± 3,64	83,1 ± 3,38	0,001 (3,17)
ФВ ЛЖ, %	58,5 ± 0,93	59,6 ± 0,68	0,17(1,36)

повышенный титр АТ-ТПО, fT₄ в норме). Во 2-ю группу включили 40 пациенток с АГ I—II степени без тиреоидной патологии (ТТГ < 4 мкЕД/мл, не было изменений УЗИ ЩЖ, титра АТ-ТПО, fT₄). 1-я и 2-я группы были сопоставимы по возрасту (50,3 ± 1,36 и 49,3 ± 1,13 года соответственно; p = 36), индексу массы тела (25,3 ± 1,3 и 25,8 ± 1,4 кг/м²; p = 0,70), объему ЩЖ (19,3 ± 1,72 и 17,6 ± 1,37 см³; p = 0,19), стажу АГ (5,8 ± 1,70 и 5,6 ± 1,82 года; p = 0,77), степени АГ (АГ II степени у 38 и 28 больных, или в 74,5 и 70% случаев соответственно; p = 0,63), уровню fT₄ (12,8 ± 0,48 и 13,6 ± 0,57 мкмоль/л; p = 0,16), но различались по концентрации ТТГ (5,9 ± 0,23 и 1,2 ± 0,11 мкЕД/мл; p < 0,000), т. е. фактически по наличию СГ в 1-й группе.

Исследовали показатели внутрисердечной гемодинамики, функции и структуры сердца методом ЭхоКГ, системной гемодинамики — методом объемной компрессионной осциллометрии на аппарате АПКО-8РИЦ и микроциркуляции — методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 с учетом общепринятых рекомендаций [1, 4, 6, 7].

Определяли диаметр левого предсердия (ЛП), конечные диастолический и систолический размеры ЛЖ, переднезадний размер правого желудочка (ПЖ) и соответствующие индексы — левого предсердия (ИЛП), конечного диастолического размера (ИКДР), конечного систолического размера (ИКСР), правого желудочка (ИПЖ), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ), массу и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ по формуле R. Devereux. Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ и ПЖ оценивали по показаниям трансмитрального и транстрикуспидального потока (было обследовано по 19 больных в 1-й и 2-й группах). Исследовали максимальную и интегральную скорости потока в период раннего наполнения ЛЖ и ПЖ (пик Е) и позднего наполнения (пик А), отношение Е/А, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Из показателей системной гемодинамики анализировали уровни среднего, пульсового, ударного давления (АД_{ср}, АД, АД), минутный объем (МО) крови и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Оценку микроциркуляции (МЦ) проводили по интегральному показателю М, среднеквадратичному отклонению М

(σ), коэффициенту вариабельности (Kv) и амплитудно-частотному спектру ЛДФ-граммы (кардиоритмы АСФ, быстрые респираторные ритмы АНФ, медленные миогенные колебания АЛФ). 22 пациенткам со стойким СГ в дополнение к гипотензивным средствам назначили левотироксин (75—100 мкг) с повторным исследованием гемодинамики через полгода.

При статистическом анализе использовали методы Манна—Уитни для сравнения независимых выборок, Вилкоксона для связанных выборок, χ² и критерий Фишера для сравнения долей, Спирмена для выявления корреляционных взаимосвязей. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Данные представлены в виде выборочно-го среднего и ошибки среднего (M ± m).

Результаты и их обсуждение

Оценка структурно-геометрических показателей ЛЖ показала статистически и, по-видимому, клинически значимые сдвиги у больных с СГ в сторону более выраженной дилатации всех камер сердца, включая ЛП и ЛЖ (табл. 1). Расширение сердца сопровождалось увеличением толщины его стенок, особенно ТМЖП. В результате увеличения размера и толщины миокарда ЛЖ возрос ИММ ЛЖ. Систолическая функция судя по показателю ФВ не нарушалась ни в одной из групп.

Можно заключить, что СГ, если он развивается у больных с одинаковой тяжестью и длительностью АГ, способствует более быстрой и выраженной структурно-геометрической перестройке сердца, акселерации ремоделирования, при отсутствии серьезных нарушений систолической функции сердца.

При исследовании трансмитрального и транстрикуспидального потока в первую очередь оценивали отношение Е/А. Его снижение (< 1) расценивали как признак диастолической дисфункции (ДД) желудочков по 1-му типу. Больных со 2-м типом ДД не было ни в одной группе, поэтому показатель Е/А > 1 всегда ассоциировался с отсутствием нарушений диастолы соответствующего желудочка (табл. 2). В обеих группах преобладали пациентки с нарушениями диастолического расслабления, но при СГ несколько больше было случаев изолированной ДД ПЖ и ДД обоих желудочков. Относительно частое выявление ДД ПЖ говорит о возможности асинхронного развития нарушений кровенаполнения желудочков и о том, что в значительной части случаев наиболее ранние изменения

Таблица 2
Варианты изменений диастолической функции ЛЖ и ПЖ у пациенток 1-й и 2-й групп наблюдения

Группа	Е/А ЛЖ > 1 Е/А ПЖ > 1	Е/А ЛЖ > 1 Е/А ПЖ < 1	Е/А ЛЖ < 1 Е/А ПЖ > 1	Е/А ЛЖ < 1 Е/А ПЖ < 1
АГ, СГ (n = 19)	4 (21,0%)	6 (31,6%)	1 (5,3%)	8 (42,1%)
АГ (n = 19)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	1 (5,3%)	7 (36,8%)
p	0,22	0,46	1,0	0,74

ДФ возникают в ПЖ. В отношении АГ преобладание на ранних этапах ДД ПЖ уже отмечалось [2] и связывалось с большей чувствительностью ПЖ к изменениям внутрисердечной гемодинамики и к экстракардиальным влияниям. По нашему мнению, это может быть отчасти связано и с гипертрофией МЖП, которая является общей для обоих желудочков стенкой, но может играть особую роль в формировании ДД ПЖ с учетом его меньших размеров и толщины. С учетом представленных ранее данных об утолщении МЖП при СГ частое развитие ДД ПЖ 1-го типа в 1-й группе выглядит закономерным.

Роль СГ в прогрессировании нарушений диастолического расслабления подтверждается корреляционными взаимосвязями уровня ТТГ с показателями ДФ ЛЖ и ПЖ, в том числе с V_e тк ($R = -0,54$, $p = 0,021$), V_e/V_a мк ($R = -0,38$, $p = 0,011$), E мк ($R = -0,55$, $p = 0,027$), $IVRT$ ($R = 0,60$, $p = 0,011$). Видно, что рост уровня ТТГ по сути дела ассоциируется с увеличением предрасположенности к ДД 1-го типа в обоих желудочках.

При оценке системной гемодинамики учитывали, что для понимания механизма развития АГ особенно важны такие параметры, как МО крови, ОПСС и эластичность стенки артерий. Полученные результаты подтвердили отсутствие значимых различий между группами по тяжести АГ, в частности по AD_{cr} (табл. 3). В формировании АГ в обеих группах ведущую роль играло повышение сосудистого тонуса (средние значения ОПСС не различались значительно по группам, но в обоих случаях далеко выходили за пределы нормы, тогда как МО крови был повышен незначительно). Другие изменения (особенно тенденция к повышению ПД в сочетании с зарегистрированным разными методами недостоверным ростом ударного объема) могут косвенно свидетельствовать о худшем артериальном комплаинсе при СГ. С этим может быть связана определенная гетерогенность гемодинамических состояний в обеих группах. Поскольку увеличение жесткости артерий ассоциируется с риском осложнений [10, 13], роль этих сердечно-сосудистых механизмов при СГ заслуживает дальнейшего изучения.

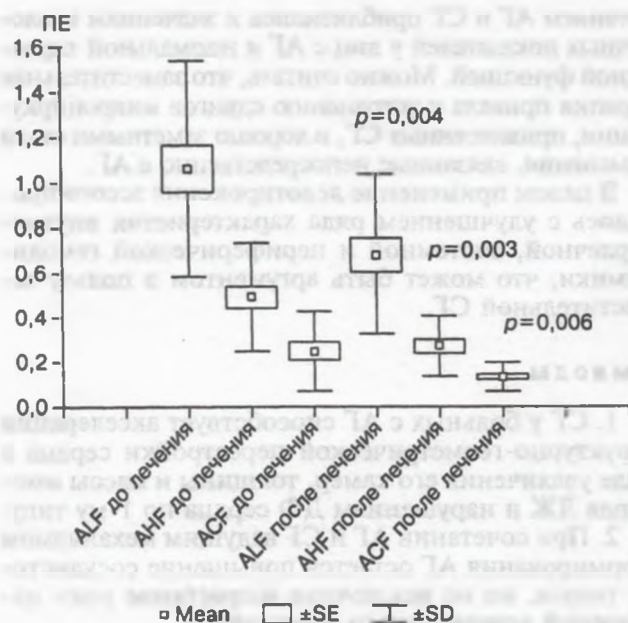
Отмечено снижение показателя М в обеих группах, при отчетливой тенденции к большему угне-

Таблица 3

Показатели системной гемодинамики и микроциркуляции в 1-й и 2-й группах

Показатель	1-я группа	2-я группа	p (Z)
AD_{cr} , мм рт. ст.	98,9 ± 2,42	99,8 ± 2,25	0,36 (-0,91)
МО крови, л/мин	4,4 ± 0,099	4,3 ± 0,110	0,52 (0,63)
ОПСС, дин · см ⁻⁵ с	1807,3 ± 40,63	1821,5 ± 55,40	0,63 (-0,47)
ПД, мм рт. ст.	33,5 ± 1,14	30,5 ± 1,06	0,08 (1,70)
УД, мм рт. ст.	35,5 ± 1,47	30,0 ± 1,39	0,005 (2,79)
М, ПЕ	3,65 ± 0,205	4,35 ± 0,306	0,086 (-1,71)
σ , ПЕ	0,52 ± 0,039	0,55 ± 0,045	0,64 (-0,46)
K_v , %	11,43 ± 0,640	11,85 ± 0,661	0,50 (-0,67)
ALF, ПЕ	0,96 ± 0,066	0,71 ± 0,66	0,016 (2,39)
АНФ, ПЕ	0,44 ± 0,032	0,28 ± 0,020	0,000 (4,50)
ACF, ПЕ	0,27 ± 0,022	0,26 ± 0,023	0,48 (0,63)

Примечание. ПЕ — перфузионные единицы.



Динамика показателей амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы у пациенток с АГ I–II степени и СГ в процессе 6-месячной заместительной терапии ($n = 22$).

тению тканевой перфузии при СГ (см. табл. 3). Показатели σ и K_v были примерно в одинаковой степени повышены в обеих группах, что иногда встречается на ранних стадиях АГ и отражает интенсивное функционирование регуляторных механизмов. По амплитудно-частотному спектру наибольшие различия отмечены по АНФ. Он превышал норму в обеих группах, но намного более значительно — при СГ. Среди ряда возможных причин увеличения АНФ одной из основных считают нарушения оттока из микроциркуляторного русла (МЦР), снижение артериовенозного градиента и микроциркуляторного давления. АCF была снижена в обеих группах, что может быть связано с ростом сосудистого тонуса, ремоделированием и редификацией МЦР, и считается типичным для АГ. Показатель ALF, характеризующий состояние активных механизмов микроциркуляции, менялся в пределах диапазона нормальных значений и был больше при СГ, возможно, из-за регулирующих влияний, направленных на поддержание давления в МЦР.

В процессе заместительной терапии было достигнуто закономерное снижение показателя ТТГ (с $6,0 \pm 0,37$ до $3,12 \pm 0,39$ мкЕ/мл; $p = 0,00007$), сопряженное с тенденциями к уменьшению ПД (с $34,0 \pm 1,93$ до $31,9 \pm 1,26$ мм рт. ст.; $p = 0,29$), ОПСС (с $1794,2 \pm 47,05$ до $1730 \pm 47,8$ дин · см⁻⁵ с; $p = 0,37$), ИКДР (с $2,63 \pm 0,076$ до $2,51 \pm 0,108$ см/м²; $p = 0,15$), ИММ (с $102,7 \pm 5,88$ до $99,2 \pm 7,06$ г/м²; $p = 0,47$), с уменьшением числа больных с признаками ДД ПЖ (с 31,6 до 15,7%) и ДД ЛЖ (с 5,7 до 0%). Статистически значимо увеличился объем тканевой перфузии (показатель М возрос с $3,16 \pm 0,248$ до $4,23 \pm 0,275$, $p = 0,015$). Судя по динамике амплитудно-частотного спектра уменьшились признаки венозного застоя при некотором росте тонуса резистивных сосудов (см. рисунок). В итоге параметры микроциркуляции у больных с со-

четанием АГ и СГ приблизились к значениям аналогичных показателей у лиц с АГ и нормальной тиреоидной функцией. Можно считать, что заместительная терапия привела к устранению сдвигов микроциркуляции, привнесенных СГ, и хорошо заметными стали изменения, связанные непосредственно с АГ.

В целом применение левотироксина ассоциировалось с улучшением ряда характеристик внутрисердечной, системной и периферической гемодинамики, что может быть аргументом в пользу заместительной СГ.

Выводы

1. СГ у больных с АГ способствует акселерации структурно-геометрической перестройки сердца в виде увеличения его камер, толщины и массы миокарда ЛЖ и нарушениям ДФ сердца по 1-му типу.

2. При сочетании АГ и СГ ведущим механизмом формирования АГ остается повышение сосудистого тонуса, но не исключено возрастание роли нарушений артериального комплайенса.

3. СГ способствует ухудшению перфузии тканей, что ассоциируется с признаками снижения микроциркуляторного давления.

4. Заместительная терапия СГ левотироксином ведет к улучшению ряда структурных показателей сердца и к росту объема тканевой перфузии, что может быть аргументом в пользу более широкого ее применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А. А. // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 210–215.
2. Вебер В. Р., Рубанова М. П., Жмайлова С. В., Копина М. Н. // Сердеч. недостат. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 107–109.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Свириденко Н. Ю. и др. // Вестн. РАМН. — 2006. — № 2. — С. 15–22.
4. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и микроциркуляция крови. — М., 2005. — С. 9–28.
5. Левченко И. А., Фадеев В. В. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 13–22.
6. Маколкин В. И., Осадчий К. К., Гладышева Е. А. // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 2. — С. 24–25.
7. Микроциркуляция в кардиологии. — М., 2004.
8. Новицкая А. Б., Стронгин Л. Г., Некрасова Т. А., Конторщикова К. Н. // Клин. тиреоидол. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 27–31.
9. Angeja B. G., Grossman W. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 659–663.
10. Asmar R., Rudnicki A., Blacher J. et al. // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14. — P. 91–97.
11. Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 505–510.
12. Faber J., Petersen L., Wiinberg N. et al. // Thyroid. — 2002. — Vol. 12. — P. 319–324.
13. Franklin S. S. // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 3–8.
14. Monzani F., Di Bello V., Caraccio N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1110–1115.
15. Taddei S., Caraccio N., Virdis A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3731–3737.
16. Vitale G., Galderisi M., Lupoli G. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4350–4355.

Поступила 03.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.153.1:577.152.199.1]-008.64-055.26-07:577.21

Е. Б. Храмова¹, Л. А. Суплотова¹, С. В. Фомина², С. А. Прокофьев³, Н. Ю. Южакова⁴

КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ФОРМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Росздрава, ²Городской консультативно-диагностический центр, Тюмень, ³Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва, ⁴Многопрофильная клиника Тюменской государственной медицинской академии

Диагностика неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы должна проводиться на этапе планирования беременности. Наиболее эффективным методом представляется проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия. Отражением нарушенного адrenaльного стероидогенеза является стимулированный уровень 17-гидроксипрогестерона выше 50 нмоль/л и наличие сочетанных мутаций гена CYP21. Неклассическая форма недостаточности 21-гидроксилазы не ухудшает течения спонтанно наступившей беременности.

Ключевые слова: 17-гидроксипрогестерон, мутации гена CYP21, беременность.

The nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency should be diagnosed at the stage of pregnancy planning. The stimulation test using a long acting ACTH analogue is the most effective method. The stimulated 17-hydroxyprogesterone level above 50 nmol/l and concomitant gene CYP21 mutations are a reflection of impaired adrenal steroidogenesis. The nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency does not deteriorate the course of spontaneous pregnancy.

Key words: 21-hydroxyprogesterone, CYP21 gene mutations, pregnancy.

Прогрессирующее в последние годы снижение рождаемости наряду с ухудшением показателей здоровья населения представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного общества. Многообразие репродуктивных нарушений, приводящих к бесплодию и не-

вынашиванию желанной беременности, определяет заинтересованность врачей различных специальностей в решении проблемы сохранения здоровья женщины и рождения здорового потомства.

Эндокринопатии вносят весомый вклад в формирование репродуктивной патологии [5]. Одной

из наиболее частых причин нарушения репродуктивной системы вследствие гиперандрогенного воздействия на женский организм является неклассическая форма дефицита фермента 21-гидроксилазы, распространенность которой достигает 4% в популяции [2]. Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазной недостаточности представляет определенные трудности ввиду отсутствия специфических клинических проявлений заболевания, неоднозначного подхода к интерпретации уровней биохимического маркера заболевания — 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) и ограниченной возможности применения молекулярно-генетического анализа.

Клиническая картина заболевания дебютирует в период значительного функционального напряжения всех регуляторных механизмов женского организма. Зачастую таким провоцирующим фактором, впервые выявляющим скрытую дисфункцию стероидного синтеза, является беременность, наступающая спонтанно у половинки пациенток с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы [6]. В то же время известно, что гиперандрогения любого генеза, в том числе адrenaлового, существенно повышает риск невынашивания беременности в ранние сроки гестации вследствие неблагоприятного воздействия на хорион [3, 4]. Верификация диагноза в I триместре беременности определяет выбор терапии с целью предотвращения репродуктивных потерь.

Лабораторная диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы основана на определении высокой концентрации патогенетического маркера врожденной ферментопатии — 17-ОНР. Согласно европейским критериям диагностики базальный уровень 17-ОНР выше 6 нмоль/л рассматривается как пограничный для диагностики недостаточности 21-гидроксилазы, а уровень выше 15 нмоль/л — как диагностический. При сомнительной оценке исходной концентрации 17-ОНР применяют стимуляционную пробу с синтетическим аналогом АКТГ короткого действия с определением содержания метаболита на пике стимуляции через 1 ч. Концентрация 17-ОНР до 30 нмоль/л исключает ферментативный дефект, значения в диапазоне 30—50 нмоль/л указывают на гетерозиготное носительство мутантного гена дефицита 21-гидроксилазы (CYP21), стимулированный уровень выше 50 нмоль/л рассматривается как диагностический [1, 9]. На отечественном фармацевтическом рынке отсутствуют синтетические аналоги АКТГ короткого действия, а используемая модификация пробы с аналогом АКТГ пролонгированного действия (синактен-депо) не имеет четких критериев оценки.

У пациентов с дефицитом фермента 21-гидроксилазы определяется также повышение уровня сульфата дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С) — основного андрогена надпочечникового происхождения [1, 4].

В период гестации оценка уровней ДГЭА-С и 17-ОНР затруднена ввиду особенностей гормональной секреции плаценты и высокой активности стероидогенеза матери и плода [7, 8], а проведение пробы с аналогом АКТГ у беременных не представ-

ляется возможным. Следствием ошибки на постановочном этапе является гипердиагностика врожденной ферментопатии и необоснованное назначение супрессивной глюкокортикостероидной терапии беременным.

Внедрение в клиническую практику методов молекулярной диагностики позволяет с высокой точностью определить наличие наследственного заболевания при сомнительных результатах гормонального теста. Поиск новых специфических мутаций в гене CYP21 расширяет возможности диагностики неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы.

Цель — определить диагностическую ценность методов, применяемых для верификации неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

По рекомендации кафедры акушерства и гинекологии Тюменской государственной медицинской академии (ТюмГМА) при поддержке Управления здравоохранения Тюмени беременные с угрозой прерывания настоящей беременности обследуются на сывороточные маркеры гиперандрогении. За период с 2002 по 2004 г. уровень ДГЭА-С как маркера функциональной надпочечниковой гиперандрогении определен у 3869 женщин, уровень 17-ОНР — у 424 из 11 260 беременных. Женщины, имеющие высокие концентрации метаболитов, определяемых в рамках селективного скрининга на гиперандрогению, рассматривались в качестве группы риска по наличию неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы. Исследования проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Activ DHEA-S DSL-103500 и 17-ОН Progesteron ELISA, каталожный номер EIA-1292 (DRG Diagnostics), референтный интервал ДГЭА-С для беременных 0,2—1,2 мкг/мл, референтный интервал 17-ОНР для III триместра 2,0—12,0 нг/мл.

По завершении гестации 134 женщины, отобранные методом случайной выборки из 2792 беременных с высокими показателями 17ОНР и ДГЭА-С, обследованы повторно с оценкой репродуктивного анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, клинико-биохимических показателей гиперандрогении. Средний возраст обследованных составил $29,0 \pm 4,7$ года, женщины русские. 52 пациенткам выполнена стимуляционная проба с синтетическим аналогом АКТГ пролонгированного действия (синактен-депо, "Novartis") с оценкой базального и стимулированного уровня 17-ОНР. Препарат вводили внутримышечно в дозе 1000 мг, забор крови осуществляли до введения и через 9 ч после (на пике действия). Уровень 17-ОНР определяли методом твердофазного конкурентного ИФА с применением набора "DRG 17- α -ОН Progesteron E IF-1292" (США). Обследование пациенток осуществляли при наличии информированного согласия на базе многопрофильной клиники ТюмГМА (главный врач — проф. Л. А. Суплютова).

Таблица 1

Диагностически значимые уровни 17-ОНР у женщин группы риска по врожденной ферментопатии

№ пациентки	Базальный уровень		Стимулированный уровень	
	кортизол, нмоль/л	17-ОНР, нмоль/л	кортизол, нмоль/л	17-ОНР, нмоль/л
5	760	8,05	2000	54,5
18	530	13,3	1380	58,2
27	560	6,36	1500	60,6
58	720	7,3	2000	60,0
73	400	18,2	800	60,0
22	455	4,2	1330	38,5
97	740	15,7	2500	34,8
132	604	4,2	1453	35,4

Молекулярно-генетическое исследование выполнено 44 женщинам в генетической лаборатории Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН (зав. лабораторией С. А. Прокофьев) методом аллельспецифической ПЦР с использованием специфических праймеров для истинного гена [10]. Определяли мутации гена CYP21, приводящие к аминокислотным заменам, характерным как для неклассического варианта (V281L, P30L, P453S), так и для классических форм (E3del, 30kb del, 12spl, R356W, Q318X, L306insT, V237E, G291S, int7, I172N) в случае гетерозиготного носительства мутаций неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы. Режимы амплификации отработывали отдельно для каждой мутации. Для амплификации использовали амплификатор Терцик МС-2 (НПФ "ДНК-Технология", Россия). Детекцию результатов осуществляли путем электрофореза в 1–3% агарозном геле с добавлением этидиума бромиды.

Статистический анализ проводили на ПК с помощью программы Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., 2001 г.). Значимость различий определяли с помощью критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Применен расчет точности диагностического метода: $Se = a/(a + c) \cdot 100\%$, $Sp = d/(d + b) \cdot 100\%$, $TA = a + d/(a + c + b + d) \cdot 100\%$, $+PV = a/(a + b) \cdot 100\%$, $-PV = d/(d + c) \cdot 100\%$. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов селективного скрининга беременных на неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы показал превышение нормативных значений ДГЭА-С у 72% обследованных и превышение нормативных значений для III триместра у 10,5% женщин. Таким образом, диагноз врожденной ферментопатии поставлен 16% женщин от общей популяции беременных — все они получили рекомендации по применению супрессивной глюкокортикоидной терапии. В то же время оставалось неизвестным, является ли повышение концентрации метаболитов стероидного синтеза относительно лабораторной нормы отражением нарушенного стероидогенеза у беременных? Ассоциированы ли высокие концентрации аналитов в I триместре с

формированием осложнений беременности, требующих назначения супрессивной глюкокортикоидной терапии? Ретроспективная оценка течения беременности у женщин с доказанной ферментопатией позволит, на наш взгляд, определить диагностическую ценность повышения метаболитов стероидного синтеза в период гестации.

Клинический осмотр 134 женщин с высокими показателями сыровороточных маркеров гиперандрогении в I триместре беременности показал отсутствие специфических маркеров заболевания: все пациентки имели женский фенотип без признаков маскулинизации, гирсутизм — в пределах пограничных значений (индекс Ферримана–Голлвея от 7 до 12 баллов). У женщин группы риска по наличию врожденной ферментопатии частота репродуктивных нарушений в анамнезе (таких, как раннее адренархе, нарушения менструальной функции, бесплодие, невынашивание предыдущих беременностей) превышала частоту патологии в популяции, однако не имела достоверного уровня значимости ($p > 0,05$).

Базальный уровень 17-ОНР, определяемый как патогенетический маркер 21-гидроксилазной недостаточности, у 34,3% женщин превышал предложенный референтный норматив (6,0 нмоль/л), но лишь у 5% женщин соответствовал диагностическому уровню неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы (> 15 нмоль/л). Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных и определение базального уровня 17-ОНР не являются достаточными критериями для диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Вторым этапом диагностики явилось проведение стимуляционной пробы с пролонгированным аналогом АКТГ, по результатам которой диагностический уровень 17-ОНР выше 50 нмоль/л определен у 9,6% женщин (табл. 1).

Для диагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы использовали молекулярно-генетический анализ, позволяющий исключить ложноположительные результаты гормонального теста. Наиболее распространенным дефектом гена CYP21 в популяции женщин Тюмени явились мутации, приводящие к аминокислотным заменам V281L, P453S при сочетании нахождения химерного гена (30kb del). По нашему мнению, доказательством существования неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы является сочетание высокого стимулированного уровня 17-ОНР (> 50 нмоль/л) и детектированной мутации в гене CYP21 (табл. 2).

У 13,6% пациенток, имеющих высокие базальные и/или стимулированные уровни 17-ОНР, рас-

Таблица 2

Показатели 17-ОНР у пациенток с неклассической формой недостаточности 21-гидроксилазы

№ пациентки	Мутация	Базальный уровень 17-ОНР, нмоль/л	Стимулированный уровень 17-ОНР, нмоль/л
27	V281L/V237E	6,36	60,6
58	30kb del/V281L	7,3	60,0
73	30kb del/P453S	18,2	60,0
18	30kb del/V281L	13,3	58,2

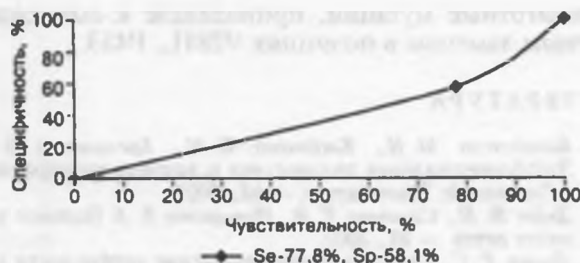


Рис. 1. Точность метода определения базального уровня 17-ОНР для диагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы.

смаатриваемые в качестве биохимических критериев диагностики ферментативной недостаточности, мутаций в кодирующей части гена CYP21 не обнаружено. Возможно, причиной дефекта стероидного биосинтеза в данном случае являются более редкие мутации, которые невозможно определить методом, использованным в нашем исследовании. У 32% женщин в отсутствие клинических признаков гиперандрогении (уровень базального и стимулированного 17-ОНР < 15 и < 30 нмоль/л соответственно) выявлены мутации в гене CYP21, наиболее частой из которых является P105L. Либо эти женщины могут быть гетерозиготными носительницами мутантного гена, и заболевание у них не развивается, либо наличие P105L является проявлением нормального полиморфизма гена.

Несмотря на то что все пациентки с доказанным дефектом стероидного синтеза в исследовании имели базальный уровень 17-ОНР > 6 нмоль/л, диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы по изолированному его определению не представляется возможной: прогностическая ценность отрицательного результата (-PV) составляет 92,6% (рис. 1). Уровень 17-ОНР на пике стимуляции в диапазоне от 30 до 50 нмоль/л также не является достаточным критерием диагностики врожденной ферментопатии: прогностическая ценность положительного результата (+PV) составляет только 50%. Стимулированный уровень 17-ОНР > 50 нмоль/л в 80% случаев подтверждает наличие дефекта в гене CYP21 и может рассматриваться в качестве значимого критерия диагностики недостаточности 21-гидроксилазы. Общая точность сочетанного определения уровня базального и стимулированного 17-ОНР выше 6 нмоль/л и выше 50 нмоль/л соответственно составляет 70,4%, однако прогностическая ценность положительного результата (+PV) составляет также 80%, не увеличивая таким образом прогностическую ценность положительного результата при изолированном определении стимулированного уровня аналита > 50 нмоль/л.

На основании полученных данных о наличии неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы у женщин вне гестации нами проведена оценка диагностической значимости определения 17-ОНР и ДГЭА-С в I триместре беременности. Специфичность определения 17-ОНР в этот период для диагностики заболевания составляет только 25%, прогностическая ценность отрицательного резуль-

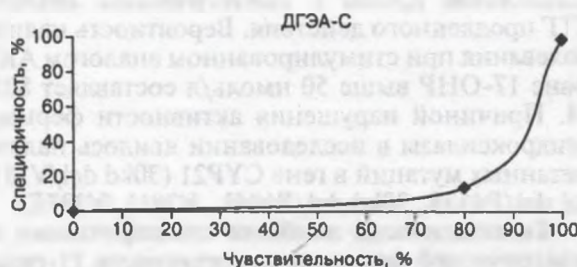
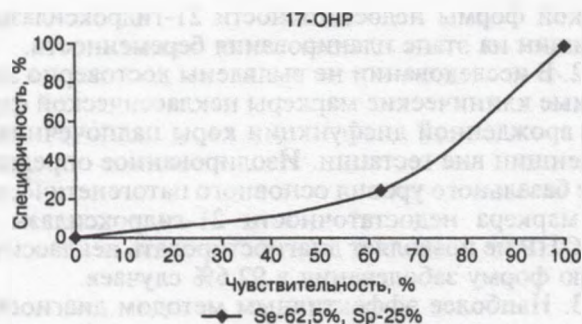


Рис. 2. Точность методов определения 17-ОНР и ДГЭА-С в I триместре беременности для диагностики неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы.

тата — 50%, что с равной вероятностью указывает на наличие ферментативного дефекта как в группе женщин с повышенным уровнем метаболита, так и в группе с нормальной концентрацией 17-ОНР. Специфичность определения ДГЭА-С в I триместре как маркера адреналовой гиперандрогении составляет только 15% при относительно высокой диагностической чувствительности метода 80%, прогностическая ценность отрицательного результата — 85,7% (рис. 2).

Проведена ретроспективная оценка течения беременности в группе женщин с доказанным ферментативным дефектом по сравнению с женщинами — гетерозиготными носительницами мутантного гена CYP21 и здоровой популяцией. Не выявлено достоверных различий между группами по частоте определения высоких значений 17-ОНР и ДГЭА-С в I триместре и по частоте формирования андрогензависимых осложнений гестации ($p > 0,05$). Таким образом, повышение уровня 17-ОНР и ДГЭА-С во время гестации свидетельствует не о заболевании, а об изменении стероидогенеза в этот период, а наличие неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы не ухудшает течения спонтанно наступившей беременности.

Выводы

1. Определение повышенных уровней 17-ОНР и ДГЭА-С в период гестации является низкоспецифичным методом диагностики недостаточности 21-гидроксилазы у беременных (специфичность 25 и 15% соответственно). Методом выбора в данном случае следует считать молекулярно-генетическую диагностику врожденной ферментопатии. Наиболее объективной представляется диагностика некласси-

ческой формы недостаточности 21-гидроксилазы у женщин на этапе планирования беременности.

2. В исследовании не выявлены достоверно значимые клинические маркеры неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у женщин вне гестации. Изолированное определение базального уровня основного патогенетического маркера недостаточности 21-гидроксилазы — 17-ОНР не позволяет диагностировать неклассическую форму заболевания в 92,6% случаев.

3. Наиболее эффективным методом диагностики неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы следует считать проведение стимуляционной пробы с синтетическим аналогом АКГГ продленного действия. Вероятность наличия заболевания при стимулированном аналогом АКГГ уровне 17-ОНР выше 50 нмоль/л составляет 80%.

4. Причиной нарушения активности фермента 21-гидроксилазы в исследовании явилось наличие сочетанных мутаций в гене CYP21 (30kd del/V281L, 30kd del/P453S, 30kd del/P105L, V281L/V237E).

5. Генотипически наиболее специфичными для неклассической формы недостаточности 21-гидроксилазы явились гомозиготные или сочетанные ге-

терозиготные мутации, приводящие к аминокислотным заменам в позициях V281L, P453.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М., 2002.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей. — М., 2002.
3. Ляшко Е. С. Клинико-патогенетические особенности гестационного периода у женщин с гиперандрогенией различного генеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2000.
4. Овсянникова Т. В., Сперанская Н. В., Глазкова О. И. // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 2.
5. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М., 2000.
6. Сметник В. П., Тумлович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М., 2002.
7. Labrie F., Van Luu-The, Labrie C. et al. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 2. — P. 152–182.
8. Parker C. R. Jr. // Steroids. — 1999. — Vol. 64, N 9. — P. 640–647.
9. Speiser P. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 8. — P. 3685–3686.
10. Wedell A., Luthman H. // Hum. Mol. Genet. — 1993. — Vol. 2, N 5. — P. 499–504.

Поступила 04.04.07

© Е. В. ГУБИНА, А. А. ШИПИЛОВ, 2008

УДК 616.154:577.175.328]-008.61

Е. В. Губина, А. А. Шипилов

ФЕНОМЕН МАКРОПРОЛАКТИНЕМИИ

Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр

Пролактин (ПРЛ) присутствует в сыворотке крови в различных изоформах: мономолекулярный — с высокой рецепторной и биологической активностью; макропролактин (иммунный комплекс молекулы ПРЛ с аутоантителами) — с низким сродством к рецепторам и низкой биологической активностью, медленно выводится из крови, может накапливаться в ней в большом количестве. Изучена частота встречаемости феномена макропролактинемии путем анализа исследования изоформ ПРЛ у 160 больных с гиперпролактинемией. Исследование проводили на электрохемилюминесцентном анализаторе Элексис 2010 в биохимической лаборатории Воронежского областного диагностического центра. Содержание мономолекулярного ПРЛ 60% и более выявлено у 111 человек и расценено как отсутствие макропролактинемии; менее 40% — у 41 пациента (феномен макропролактинемии); от 40 до 60% — у 8 человек (сомнительный результат). Зависимости наличия макропролактинемии от возраста и пола не выявлено. Максимальная частота данного феномена (50% случаев) регистрировалась при уровне ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л. У пациентов данной группы концентрация ПРЛ после обработки полиэтиленгликолем составила от 3,5 до 36%. Учитывая, с одной стороны, достаточную распространенность в популяции признаков, характерных для гиперпролактинемического синдрома, а с другой — высокую распространенность, происхождения и свойства макропролактинемии в популяции больных с повышенным уровнем ПРЛ, введение в алгоритм диагностического поиска исследования изоформ ПРЛ позволит расширить возможности дифференциальной диагностики различных форм гиперпролактинемии, исключить ненужные исследования, предотвратить неадекватную лекарственную терапию или хирургическое вмешательство при резистентности к проводимому лечению.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, макропролактин, изоформы пролактина, электрохемилюминесцентный анализатор, иммунный комплекс.

Prolactin (PRL) is present in the serum as different isoforms: monomolecular with high receptor and biological activities; macroprolactin (an immune complex of a PRL molecule with autoantibodies) has a low affinity for receptors and a low biological activity, are slowly cleared from the body, and may accumulate abundantly in the latter. The incidence of the macroprolactinemia phenomenon was explored, by analyzing the PRL isoforms studied in 160 patients with hyperprolactinemia. The study was conducted on an Elexia 2010 electric chemiluminescence analyzer at the biochemical laboratory of the Voronezh Regional Diagnostic Center. The monomolecular PRL level of 60% or more was found in 111 patients and regarded as the absence of macroprolactinemia; that of less than 40% was determined in 41 patients (macroprolactinemia) and that of 40 to 60% in 8 patients (an equivocal result). There was no linkage of the presence of macroprolactinemia to age and gender. The maximum frequency of this phenomenon (50% of cases) was recorded at the PRL level of 1000 to 2000 IU/l. In this group of patients, the concentration of PRL was 3.5 to 36% after polyethylene glycol treatment. By taking into account the sufficient spread of the signs characteristic of the hyperprolactinemic syndrome in the population, on the one hand, and the high prevalence, origin, and properties of macroprolactinemia in the population of patients having the elevated level of PRL, on the other hand, the introduction of a study of PRL isoforms into the algorithm of diagnostic search makes it possible to extend the capacities of a differential diagnosis of different forms of hyperprolactinemia, to exclude unnecessary tests, and to prevent inadequate drug therapy or surgical intervention when they are resistant to the treatment performed.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, macroprolactin, prolactin isoforms, electric chemiluminescence analyzer, immune complex.

Проблема гиперпролактинемии актуальна в практике не только эндокринологов, но и врачей других специальностей: гинекологов, андрологов, маммологов, кардиологов.

В последние 20 лет биологическую роль пролактина (ПРЛ) изучают во всем мире. Доказано, что в отличие от других гипофизарных гормонов, он не специализирован на регуляции какой-то одной функции. В организме животных и человека ПРЛ вовлечен во многие физиологические процессы [1, 3–6].

В общей популяции распространенность гиперпролактинемии составляет около 0,5% у женщин и 0,07% у мужчин, чаще всего она диагностируется в возрасте 25–40 лет [1, 3, 4].

Поскольку как у женщин, так и у мужчин ПРЛ играет основную роль в регуляции репродуктивной функции, то гиперпролактинемия в первую очередь приводит к нарушениям этой системы [1, 3–6].

Частота гиперпролактинемии в клинике как женского, так и мужского бесплодия составляет от 20 до 40% [1–6], при идиопатической олигоспермии — до 30% [3]. По рекомендации ВОЗ первым исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары, должно быть определение концентрации ПРЛ (после исключения мужского фактора бесплодия). На его результатах основывается весь дальнейший алгоритм диагностики и лечения бесплодия в браке.

По данным многочисленных исследований 50% гормонально-активных опухолей гипофиза — это пролактиномы [3, 7]. Доступность томографического исследования головного мозга в крупных центрах превращает данный метод в рутинный. При этом у 10% здоровых людей томографически определяется аденома гипофиза [3, 7]. Дифференциальный диагноз пролактиномы от других гормонально-активных опухолей гипофиза и инциденталом проводят по уровню ПРЛ крови.

До недавнего времени у специалистов вызвали недоумение наблюдающиеся у ряда пациентов несоответствие между высокими показателями ПРЛ в сыворотке крови и скудной клинической симптоматикой, а также встречающаяся резистентность к проводимой терапии агонистами дофамина. Работы последних лет нашли относительно простое объяснение этого феномена — биохимическая гетерогенность циркулирующего в крови ПРЛ. В настоящее время описано несколько молекулярных форм ПРЛ [2–5, 7, 8, 15], характеристика которых представлена в таблице.

Макропролактин биологически активен *in vitro*, но из-за величины молекулы он не способен проникать через мембрану капилляров, что снижает его активность *in vivo* [13]. Макропролактин выводится из крови медленнее, чем мономерный, и по-



Рис. 1. Выявление феномена макропролактинемии у пациентов с гиперпролактинемией.

этому может накапливаться в ней в большом количестве. Ситуация, когда на долю макропролактина приходится значительная часть от циркулирующего пула гормона, называется макропролактинемией. Данный феномен следует относить скорее к биохимическим, чем к клинически значимым явлениям.

Анализ изоформ ПРЛ при проведении рутинных скрининговых исследований стал возможен только после того, как был разработан метод преципитации крупномолекулярных форм ПРЛ с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ). Разработанный для этих целей ранее хроматографический метод гель-фильтрации позволял проводить только научные исследования ввиду своей трудоемкости и высокой стоимости.

Цель работы: изучение феномена макропролактинемии путем анализа исследования изоформ ПРЛ у пациентов с гиперпролактинемией.

Материалы и методы

Проведено исследование изоформ ПРЛ у 160 человек (120 женщин и 40 мужчин) от 18 до 59 лет (средний возраст 30 лет) с гиперпролактинемией. Уровень ПРЛ у них варьировал от 702 до 7928 мЕд/л (при верхнем значении референтного интервала 637 мЕд/л для женщин и 456 мЕд/л для мужчин). Этих пациентов обследовали по поводу бесплодия, нарушения менструального цикла, галактарии у женщин, половых расстройств у мужчин.

Исследование проводили на электрохемилюминесцентном анализаторе Элексис 2010 ("Хоффман Ля Рош"). Для осаждения иммунных комплексов использовали методику, рекомендованную компанией "Хоффман Ля Рош" [17], после сравнения с референтной методикой хроматографии в геле. К образцам сыворотки крови с повышенным содержанием ПРЛ добавляли раствор ПЭГ в соотношении 1:1. Перемешивали на ротационной мешалке vortex, центрифугировали в течение 5 мин, затем

Характеристика основных изоформ ПРЛ

Изоформа ПРЛ	Молекулярная масса, кД	Содержание в общем пуле ПРЛ, %	Иммунологическая активность	Рецепторсвязывающая и биологическая активность
Мономерный	22–23	80–90	—	Высокая
Димерный	50–60	10–20	+	Сниженная
Макропролактин	100–150	0,5–5	Агрегат с иммуноглобулином G	Отсутствует

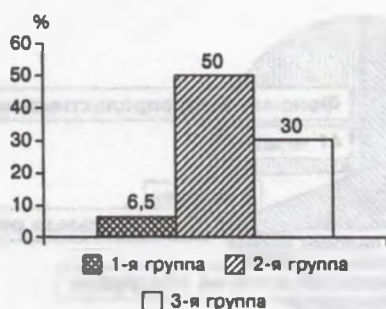


Рис. 2. Доля пациентов с макропролактинемией с разным уровнем ПРЛ в группах.

проводили анализ супернатанта, содержащего мономерный ПРЛ [12, 14].

Наличие макропролактина и его олигомеров выявляли путем расчета открытия ПРЛ после ПЭГ-преципитации [11].

Процент открытия определяли по формуле

$$\frac{\text{уровень ПРЛ после ПЭГ-преципитации} \cdot 2}{\text{уровень ПРЛ в исходном образце}} \cdot 100.$$

Результаты интерпретировали следующим образом:

открытие более 60%: образец в основном содержит мономерный ПРЛ;

открытие 40–60%: результат сомнительный, поскольку образец содержит как мономерный ПРЛ, так и макропролактин и/или олигомеры ПРЛ;

открытие менее 40%: в образце в основном содержится макропролактин и/или олигомеры ПРЛ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием коэффициента линейной корреляции — r .

Результаты и их обсуждение

Концентрация ПРЛ в исходных образцах находилась в пределах от 702 до 7928 мЕд/л. После обработки ПЭГ содержание ПРЛ снижалось и определялось в пределах от 43 до 595,2 мЕд/л.

Количество мономолекулярного компонента у 69,4% больных было более 60%, у 5% пациентов — от 40 до 60%, у 25,6% — менее 40%. Следовательно, 25,6% пациентов, участвующих в исследовании, имели макропролактинемия (рис. 1), а у 5% результаты оказались сомнительными. Зависимости наличия данного феномена от возраста и пола пациента не выявлено ($r = 0,18$ и $r = 0,21$ соответственно). Распространенность макропролактинемии среди пациентов с гиперпролактинемией, по данным других исследований, составляет 15–30% [2, 9, 10, 12, 16].

Для анализа распространенности феномена макропролактинемии в зависимости от уровня

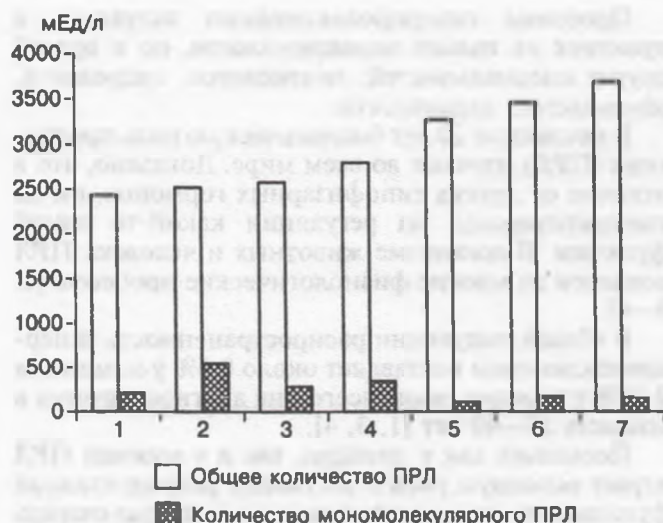


Рис. 3. Содержание мономолекулярного компонента ПРЛ у отдельных пациентов с общим уровнем ПРЛ 2000–4000 мЕд/л.

Здесь и на рис. 4: по оси ординат — уровень ПРЛ, по оси абсцисс — порядковый номер пациента.

общего ПРЛ плазмы крови пациенты были разделены на 4 группы:

1-я — 77 человек с уровнем общего ПРЛ 700–1000 мЕд/л;

2-я — 56 человек с уровнем общего ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л;

3-я — 23 пациента с уровнем общего ПРЛ от 2000 до 4000 мЕд/л;

4-я — 4 человека с уровнем общего ПРЛ от 4000 до 8000 мЕд/л.

Наибольшее число пациентов имели ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л. Возрастание уровня ПРЛ по группам не приводило к сокращению количества пациентов с феноменом макропролактинемии.

На рис. 2 представлена доля пациентов с макропролактинемией в каждой группе. Наиболее часто

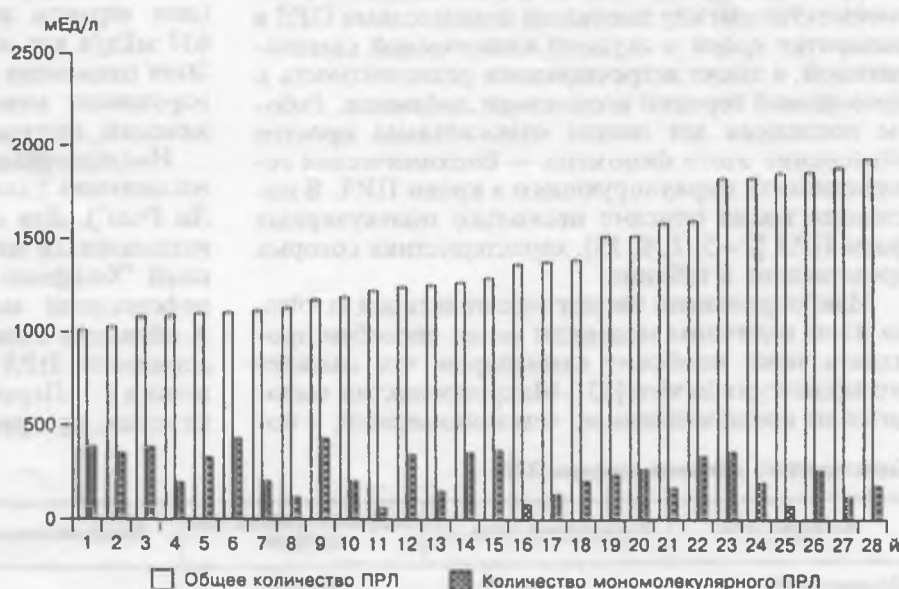


Рис. 4. Содержание мономолекулярного компонента у отдельных пациентов с общим уровнем ПРЛ 1000–2000 мЕд/л.

данный феномен диагностировался во 2-й группе, наименьшее — в 1-й. 4-я группа не представлена на рис. 2, так как была малочисленной, в связи с чем объективность оценки снижена. Феномен макропролактинемии зарегистрирован у 1 пациента с ПРЛ 4402 мЕд/л, концентрация мономолекулярного компонента составила 13,5% (абсолютное значение 595,2 мЕд/л).

Уровень мономолекулярного компонента в общем пуле ПРЛ у пациентов с макропролактинемией составил 21,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 3,5–36). Отмечалось снижение процентного содержания моноконпонента при увеличении общего количества ПРЛ. Так, в 3-й группе пациентов (рис. 3) с минимальным уровнем ПРЛ 2420 мЕд/л, максимальным — 3683 мЕд/л процентное содержание мономолекулярного компонента — 17,2% (95% ДИ 3,5–25,6), что соответствовало в абсолютном значении 580 мЕд/л у 1 пациента, у остальных не превысило 400 мЕд/л.

Во 2-й группе пациентов (рис. 4) с минимальным уровнем ПРЛ 1022 мЕд/л, максимальным — 1934 мЕд/л доля мономолекулярного компонента составляла 25,3% (95% ДИ 9,3–53,5). При этом в абсолютном значении только у двух пациенток немного превысила 400 мЕд/л.

Таким образом, концентрация мономолекулярного ПРЛ только у 2 из 41 пациента с макропролактинемией оказалась выше 500 мЕд/л, но ни у одного она не превысила 600 мЕд/л.

Учитывая, с одной стороны, достаточную распространенность в популяции признаков, характерных для гиперпролактинемического синдрома, а с другой — частую встречаемость, происхождение и свойства макропролактинемии в популяции больных с повышенным уровнем ПРЛ, введение в алгоритм диагностического поиска исследования изоформ ПРЛ позволит расширить возможности дифференциальной диагностики различных форм гиперпролактинемии и оптимизировать тактику ее лечения.

Кроме того, определение изоформ ПРЛ позволяет дифференцировать пролактиному от инциденталомы гипофиза. Данное исследование исключит диагностические ошибки при выявлении причины вышеописанных расстройств, предотвратит

ненужные исследования, неадекватную лекарственную терапию, а возможно и хирургическое вмешательство, при наличии аденомы гипофиза и резистентности к терапии агонистами дофамина.

Выводы

1. Феномен макропролактинемии — частая причина "лабораторной" гиперпролактинемии (25,6% случаев) и может выявляться при различных степенях повышения уровня общего ПРЛ независимо от пола и возраста пациента.

2. Максимальная частота феномена макропролактинемии (50% случаев) регистрировалась при уровне общего ПРЛ от 1000 до 2000 мЕд/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакс В. В. // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 11.
2. Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Колесникова Г. С., Дзеранова Л. К. // Андрол. и генитальная хир. — 2005. — № 3. — С. 34–39.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцева Т. И. Синдром гиперпролактинемии. — М., 2004.
4. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. — М., 2001.
5. Осипова А. А. // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 8.
6. Романцова Т. И., Мельниченко Г. А., Черноглов В. А. // Гинекология. — 1999. — Т. 1, № 2.
7. Aron D., Howlett T. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2000. — Vol. 29. — P. 205–221.
8. Blanco-Favela F., Chaves-Rueda K., Leanos-Miranda A. // Lupus. — 2001. — Vol. 10, N 10. — P. 757–761.
9. De Schepper J., Schiettecatte J., Veikeniers B. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 149, N 3. — P. 201–217.
10. Hattori N. // J. Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 92, N 3. — P. 171–177.
11. Leslie H., Courtner C. H., Bell P. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2743–2746.
12. Schlechte J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5408–5409.
13. Schneider W. et al. // Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 34. — P. 469–473.
14. Smith T. P., Suliman A. M., Fahie-Wilson M. N., McKenna T. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5410–5415.
15. Valdemarsson S. // Lacartidningen. — 2004. — Vol. 5. — P. 458–465.
16. Vallete-Kasic S., Morange-Ramos I., Selim A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2121–2127.
17. Инструкция в упаковке к набору "Элексис пролактин" Roche Diagnostics.

Поступила 07.12.06

Пол	Возраст, лет	Уровень общего ПРЛ, мЕд/л	Уровень мономолекулярного ПРЛ, мЕд/л	Процент мономолекулярного ПРЛ, %
Ж	45	1022	258	25,3
Ж	42	1027	260	25,3
Ж	36	1045	262	25,0
Ж	34	1118	285	25,5
Ж	33	1149	292	25,4
Ж	32	1197	313	26,1
Ж	31	1206	315	26,1
Ж	30	1228	318	25,9
Ж	29	1238	320	25,8
Ж	28	1240	322	26,0

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.154:577.175.328]-008.61-036.1-07

Л. К. Дзеранова, Н. П. Гончаров, А. Д. Добрачева, Г. С. Колесникова, Е. Н. Гиниятуллина, Н. М. Малышева, И. И. Дедов

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МАКРОПРОЛАКТИНЕМИИ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

В последнее время большой интерес врачей различных специальностей вызывает феномен макропролактинемии (МП), при котором наблюдается несоответствие клинической симптоматики и уровня пролактина (ПРЛ), так как не весь ПРЛ является биологически активным. В связи с этим актуальна проблема диагностики МП. Целью нашего исследования стало выявление высокомолекулярного или big-big-ПРЛ у пациентов с гиперпролактинемией различного генеза и выяснение его клинического значения. Обследовано 387 пациентов с гиперпролактинемией (уровень ПРЛ > 700 мЕд/л): 34 мужчины и 353 женщины. Всем больным проводилась количественная оценка биологически активного мономерного ПРЛ с помощью обработки ПЭГ 6000.

Анализ полученных данных показал, что в 19% случаев имела место МП. Из них только у 17 обследованных имелись клинические симптомы заболевания, и этим пациентам требовалось лечение агонистами дофамина. У остальных 56 клинических симптомов гиперпролактинемии не выявлено, и лечения не требовалось. По полученным результатам МП у пациентов с синдромом гиперпролактинемии встречается в 19% случаев. Определение биологически активного ПРЛ и вычисление big-big-ПРЛ при гиперпролактинемии представляют важную диагностическую ценность. Максимально информативным, доступным и экономически оправданным методом оценки биологически активного мономерного ПРЛ в клинической практике является метод преципитации с помощью ПЭГ. Терапия при наличии феномена МП показана лишь в случаях повышения фракции биологически активного ПРЛ.

Ключевые слова: пролактин, big-big-пролактин, гиперпролактинемия, макропролактинемия.

Macroprolactinemia (MP) that shows a discrepancy between its clinical symptoms and the level of prolactin (PRL) has recently aroused considerable interest among physicians of various specialties since not the whole PRL is biologically active. In this connection, its diagnosis is an urgent problem. This study was undertaken to reveal high molecular-weight or big-big PRL in patients with hyperprolactinemia of various genesis and to elucidate its clinical value. A total of 387 patients with hyperprolactinemia (PRL > 700 mU/l), including 34 males and 353 females, were examined. In all the patients, biologically active monomeric PRL was quantified via PEG 6000 treatment. Analysis of the findings indicated that MP was present in 19% of cases. Out of them, only 17 examinees had clinical symptoms of the disease. The remaining 56 patients were observed to have no clinical symptoms of hyperprolactinemia and to require no therapy. According to the obtained results, MP occurs in 19% of the patients with hyperprolactinemia. The determination of biologically active PRL and the calculation of big-big PRL in hyperprolactinemia are of great diagnostic value. Precipitation using PEG is the most informative, accessible, and cost-effective technique for estimating biologically active monomeric PRL in clinical practice. Therapy for MP is indicated only in cases of the increased fraction of biologically active PRL.

Key words: prolactin, big-big prolactin, hyperprolactinemia, macroprolactinemia.

Макропролактин или big-big-пролактин (ПРЛ) — это чаще всего комплекс молекулы ПРЛ с иммуноглобулином G, который обуславливает состояние "макропролактинемии" (МП) [19]. Его молекулярная масса составляет около 150–170 кД, на его долю приходится в норме от 9 до 21% общего пула ПРЛ. Термин "макропролактинемия" впервые применил R. Jackson и соавт. [14] в 1985 г. для описания случая сочетания гиперпролактинемии и пролактинсекретирующей аденомы гипофиза; при этом было обнаружено значительное содержание big-big-ПРЛ (85%) в сыворотке крови.

Первое сообщение о big-big-ПРЛ было опубликовано в 1974 г. Н. Suh и А. Frantz [24]. Нетипичный случай гиперпролактинемии описан Р. Whitaker и соавт. в 1981 г. [27].

Распространенность МП, по данным ряда авторов, составляет в общей популяции 0,1–0,2% [16, 28]. По результатам других исследований распространенность МП среди пациентов с гиперпролактинемией — 15–30% [9, 15, 11]. Наиболее часто данное состояние встречается у женщин, реже у мужчин; также описаны случаи обнаружения МП у детей и подростков.

В исследовании S. Vallette-Kasic [26] было включено 106 пациентов: 96 (90,6%) женщин, 6 (5,6%) мужчин и 4 (3,8%) детей обоих полов. Е. Toldy и соавт. [25] приводят следующие данные: распространенность МП среди пациентов с гиперпролактине-

мией — 23%; из обследованных 62 пациентов с МП — 59 (95%) женщин, 1 (1,7%) мужчина, 2 (3,3%) детей, а также они указывают на увеличение распространенности МП с возрастом среди женщин: до 30 лет — 16%, от 30 до 45 лет — 28%, после 45 лет — 42%.

J. Gybney и соавт. [10] в 2005 г. опубликовали сводную таблицу частоты выявления МП (табл. 1).

При МП чаще всего отмечается несоответствие симптомов гиперпролактинемии и уровня общего ПРЛ сыворотки крови. Как правило, уровень ПРЛ высокий, а клинические проявления либо очень скудны, либо вообще отсутствуют. Однако при зна-

Таблица 1

Встречаемость МП среди пациентов с гиперпролактинемией

Исследование	Число пациентов с гиперпролактинемией, участвовавших в исследовании	Минимальный уровень ПРЛ для включения в исследование, мЕд/л	Встречаемость МП, %
Bjoro и соавт., 1995	605	1000	25
Fahie-Wilson и Soule, 1997	69	700	25
Viera и соавт., 1998	1220	540	36
Olukoga и Kane, 1999	180	430	15
Leslie и соавт., 2001	1225	700	26
Smith и соавт., 2002	300	700	24
Hauache и соавт., 2002	113	620	46
Strachan и соавт., 2003	273	700	21

чительной гиперпролактинемии с преобладанием big-big-ПРЛ абсолютное содержание низкомолекулярного ПРЛ может значительно превышать норму, что является причиной развития клинической симптоматики. Кроме того, в ряде случаев при тщательном обследовании пациентов становится ясно, что МП может встречаться на фоне уже имеющих нарушений репродуктивной системы, хотя считается, что сам big-big-ПРЛ не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию [3, 5, 7]. Типичная симптоматика гиперпролактинемии, а также образования гипоталамо-гипофизарной области гораздо реже встречаются среди пациентов с МП. Учитывая тот факт, что микроаденома гипофиза может выявляться у 10% здорового населения без клинических проявлений, неудивительно, что среди пациентов с МП, имеющих объемные образования гипофиза, чаще обнаруживается именно оно [2, 4, 12].

В настоящее время в литературе широко обсуждаются проблемы МП, эта тема актуальна и требует дальнейшего изучения.

Диагностика МП в основном осуществляется двумя методами: гель-хроматографии считается эталоном для определения big-big-ПРЛ, труден в исполнении и поэтому не применяется в рутинной практике [18, 20]. С появлением метода ПЭГ-преципитации появилась возможность проводить рутинные скрининговые исследования по определению big-big-ПРЛ в сыворотке крови.

ПЭГ — материал, используемый в радиоиммунологических методах, способен осаждать высокомолекулярный комплекс с иммуноглобулином G, что позволяет использовать его для определения big-big-ПРЛ. Если в сыворотке присутствует big-big-ПРЛ, то он осаждается с 12,5% ПЭГ и таким образом снижается уровень общего ПРЛ. Уровень ПРЛ (общего и низкомолекулярного) в сыворотке до и после ее обработки ПЭГ обычными методами (например, хемолюминесцентным) определяется одновременно. Расчеты процентного распределения big-big-ПРЛ и низкомолекулярного ПРЛ проводят по следующей формуле

$$A = B/C \cdot 100\%,$$

где A — процентное содержание низкомолекулярного ПРЛ; B — уровень низкомолекулярного ПРЛ после ПЭГ, мЕд/л; C — общий ПРЛ до ПЭГ, мЕд/л.

Если процент извлечения низкомолекулярного ПРЛ менее 40, то принято говорить о преобладании big-big-ПРЛ, если более 40% — то низкомолекулярного ПРЛ [1, 14, 21].

По данным Е. Toldy и соавт., о состоянии МП можно говорить, если содержание big-big-ПРЛ в сыворотке крови составляет более 60%. Если же содержание big-big-ПРЛ менее 60%, то состояние расценивается как "истинная гиперпролактинемия" (ИстГ).

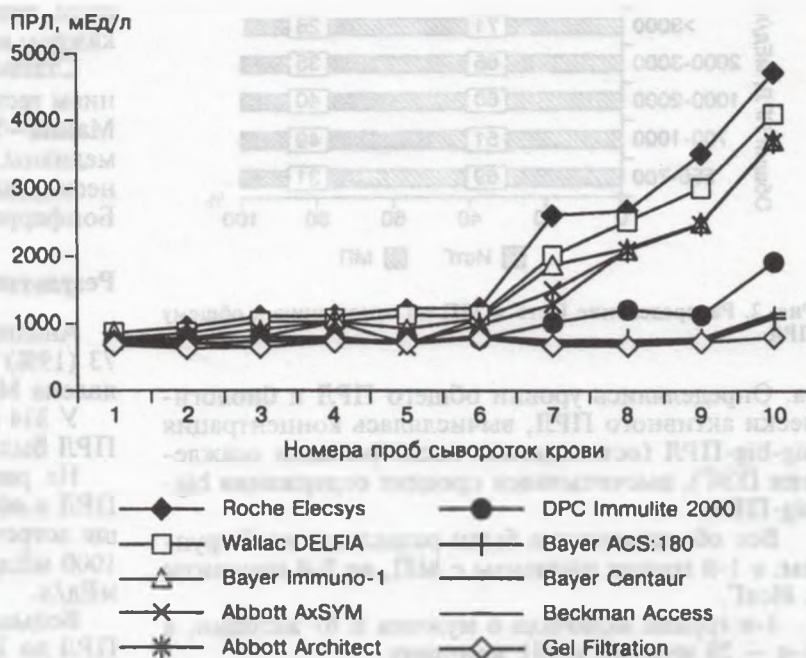


Рис. 1. Уровни сывороточного ПРЛ, обработанного с помощью 9 различных иммуноанализаторов.

Содержание ПРЛ, как исходное, так и после обработки ПЭГ, определяют методами иммуноанализа [6]. В настоящее время для этой цели существует большое количество автоматических систем. Как показали Т. Р. Smith и соавт., содержание ПРЛ в одной и той же пробе крови в разных системах различается в 2,3—7,8 раза [23] (рис. 1). Следовательно, выбор системы для анализа ПРЛ имеет большое значение, поскольку этим определяются и показатели исходного уровня гормона, и содержание big-big-ПРЛ. Сейчас основные работы по характеристике МП проводят с использованием систем "Delfia" [22].

При анализе литературы за последние 5 лет было найдено около 300 публикаций (в том числе в Интернете), посвященных феномену МП, что доказывает актуальность данной проблемы. Несмотря на доступность и эффективность определения макропролактина, в нашей стране этот вопрос недостаточно изучен, поэтому, используя данную методику, учитывая опыт зарубежных авторов, мы провели собственное исследование.

Цель работы: определить диагностическую значимость исследования молекулярной гетерогенности иммунореактивного ПРЛ, изучить особенности клинических проявлений МП у пациентов с гиперпролактинемией, изучить частоту выявления макропролактинемии с помощью метода ПЭГ-преципитации.

Материалы и методы

В течение 12 мес в Эндокринологическом научном центре были обследованы 387 пациентов в возрасте от 17 до 66 лет (медиана 32 года) с гиперпролактинемией (уровень ПРЛ выше 700 мЕд/л): 34 мужчины и 353 женщины.

Оценивались клинические проявления гиперпролактинемии, проводилось МРТ головного моз-

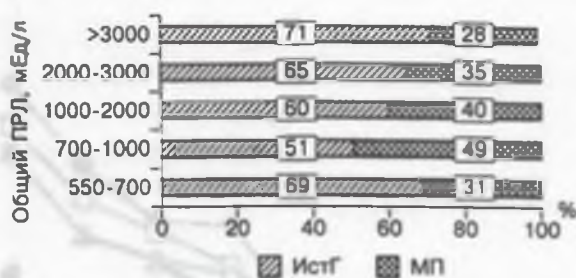


Рис. 2. Распределение ИстГ и МП по отношению к общему ПРЛ.

га. Определялись уровни общего ПРЛ и биологически активного ПРЛ, вычислялась концентрация big-big-ПРЛ (остающегося после реакции осаждения ПЭГ), высчитывался процент содержания big-big-ПРЛ.

Все обследованные были разделены на 2 группы: в 1-й группе пациенты с МП, во 2-й пациенты с ИстГ.

1-я группа включала 6 мужчин и 67 женщин, а 2-я — 28 мужчин и 281 женщину.

Среди всех обследованных больных аденомы гипофиза, подтвержденные при МРТ головного мозга, выявлены у 273 пациентов. Из них микроаденомы составили 81% (221 больной), а макроаденомы — 19% (52 пациента).

В качестве контрольной группы было обследовано 35 здоровых мужчин в возрасте 25—40 лет и 32 женщины в возрасте 25—45 лет. В группе здоровых мужчин и женщин обработка сыворотки крови ПЭГ приводила к снижению уровня ПРЛ у всех обследованных. У женщин при исходном уровне ПРЛ от 74 до 458 мЕд/л (медиана 255,8) содержание гормона снизилось до 27—390 мЕд/л (медиана 205,1). Содержание big-big-ПРЛ в сыворотке крови женщин группы контроля колебалось от 9,2 до 32,5% (медиана 19,4). У здоровых мужчин при исходном уровне общего ПРЛ 90—420 мЕд/л (медиана 287) обработка сыворотки крови ПЭГ приводила к его снижению до 74—385 мЕд/л (медиана 211,9). Содержание big-big-ПРЛ составляло от 8,2 до 32,5% (медиана 23,2). Таким образом, у здоровых мужчин и женщин обработка сыворотки крови ПЭГ приводила к снижению уровня общего ПРЛ, и содержание big-big-ПРЛ в сыворотке здоровых людей доходило до 32,5%.

Исходя из этого показателя (32,5%), были выведены референсные значения для биологически активного ПРЛ, которые составили 74—390 мЕд/л. Этот диапазон соответствует результатам зарубежных исследований [17].

Сывороточный ПРЛ у всех обследованных был определен с помощью метода флуоресценции, отсроченной во времени (Delfia; PerkinElmer Wallac, Turku, Финляндия). Для количественной оценки биологически активного мономерного ПРЛ сыворотки были обработаны ПЭГ 6000. 0,2 мл сыворотки смешивали с равным объемом 25% ПЭГ в буфере (рН 7,4) и оставляли на 30 мин при комнатной температуре. После центрифугирования (1500 г 30 мин) определяли количественный уровень мономерного ПРЛ. Точность процедуры ПЭГ прове-

рили использованием контрольных сывороток в каждом испытании.

Статистический анализ провели с использованием теста χ^2 для качественных данных и критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде медианы. При проведении попарных сравнений нескольких выборок использовалась коррекция Бонферрони.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в 73 (19%) из 387 случаев гиперпролактинемии выявлена МП (уровень big-big-ПРЛ выше 60%).

У 314 (81%) пациентов с ИстГ процент big-big-ПРЛ был ниже 60.

На рис. 2 представлено распределение общего ПРЛ в обеих группах больных. Видно, что МП чаще встречается при уровне общего ПРЛ от 700 до 1000 мЕд/л и реже — при уровне ПРЛ выше 3000 мЕд/л.

Большая встречаемость МП при уровне общего ПРЛ до 2000 мЕд/л скорее всего обусловлена тем, что при таком уровне общего ПРЛ часто диагностируется идиопатическая гиперпролактинемия.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, уровень общего ПРЛ повышен, как при ИстГ, так и при МП, а уровень биологически активного ПРЛ в 1-й группе ниже, чем во 2-й.

В 1-й группе больных ($n = 73$) с исходным уровнем ПРЛ от 550 до 14 500 мЕ/л обработка ПЭГ приводила к снижению уровня гормона в среднем на 76% (от 1060 до 244 мЕ/л). Уровень big-big-ПРЛ находился в интервале от 63,4 до 9048 мЕд/л. Содержание низкомолекулярного ПРЛ в некоторых случаях снижалось до уровня ниже чувствительности метода.

Примечательно, что только у 17 (23,2%) пациентов имелась клиническая симптоматика заболевания: нарушения менструального цикла отмечались у 8 (11%) женщин, галакторея — у 2 (2,7%) пациенток, головная боль — у 1 (1,3%) обследованной, нарушения либидо и потенции у всех мужчин (8,2%). По данным МРТ головного мозга в 1-й группе у 7 (9,5%) пациентов выявлены микроаденомы гипофиза, а у 1 (1,3%) — макроаденома.

Таблица 2

Клинические, лабораторные и инструментальные данные обследованных больных

Клиническая характеристика	1-я группа МП ($n = 73$)	2-я группа ИстГ ($n = 314$)
Возраст, годы	29,5 (17—46)	32,5 (17—66)
Общий ПРЛ, мЕд/л	1060 (671—14550)	1409 (34070—749)
Биологически активный ПРЛ, мЕд/л	244 (0—5616)	684 (30—24538)
Big-big-ПРЛ, мЕд/л	801 (63,4—9048)	195 (0—15900)
Нарушения менструального цикла у женщин, %	11	32
Галакторея, %	2,7	17,8
Нарушения потенции и либидо у мужчин, %	8,2	9

Таблица 3

Клиническая характеристика женщин 1-й группы

Паци- ентка	Воз- раст, годы	Клинические симптомы, жалобы на момент обращения	Общий ПРЛ, мЕд/л	Биологи- чески ак- тивный ПРЛ, мЕд/л	Big-big- ПРЛ, %	МРТ-исследование	Терапия
1-я	26	Галакторея	2789	1137	85,5	Микроаденома гипофиза	Каберголин 0,5 мг в неделю
2-я	36	Олигоменорея	2660	635	76	Норма	Каберголин 0,25 мг в неделю
3-я	17	Головная боль, олигоменорея	9415	3225	65,7	Микроаденома гипофиза	Каберголин 1 мг в неделю
4-я	27	Увеличение массы тела	4661	1708	63,3	Норма	Бромкриптин 2,5 мг в день
5-я	25	Галакторея	2161	710	67	Норма	Бромкриптин 1,75 мг в день
6-я	34	Нет	2309	702	69,5	Норма	Каберголин 0,25 мг в неделю
7-я	29	Головная боль, галакторея	5147	1359	73,5	Микроаденома гипофиза	Каберголин 1 мг в неделю
8-я	37	Головная боль	3991	1517	61,3	Микроаденома гипофиза	Бромкриптин 5 мг в день
9-й	32	Нет	2334	732	68,6	Норма	Абергин 0,004 г в день
10-я	24	Олигоменорея	3342	971	71	Норма	Каберголин 0,25 мг в неделю
11-я	28	Олигоменорея	3404	1200	65	Микроаденома гипофиза	Каберголин 0,5 мг в неделю

У 56 (76,8%) пациентов клинических проявлений гиперпролактинемии при обследовании не выявлено.

Учитывая наличие клинической симптоматики, 17 пациентов с феноменом МП получали терапию агонистами дофамина, 13 больных — каберголин в средней дозе 0,5 мг в неделю, 3 — бромкриптин в дозе от 2,5 до 5 мг в день, 1 — абергин 0,004 г в день (табл. 3 и 4).

При контрольном исследовании через 6 мес уровень общего ПРЛ составил 649 мЕд/л (1200—404 мЕд/л), уровень big-big-ПРЛ — от 367 до 589 мЕд/л (медиана 478 мЕд/л).

У женщин на фоне терапии нормализовался менструальный цикл, у мужчин восстановились либидо и эректильная функция. По данным МРТ-исследования головного мозга у 5 из 7 пациентов с микроаденомой гипофиза отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров аденомы. У пациента с макроаденомой объем опухоли уменьшился от 3,4 до 2,5 мл.

Во 2-й группе пациентов с исходным уровнем ПРЛ от 749 до 34 070 мЕд/л обработка ПЭГ приводила к снижению гормона в среднем на 51% (от 1409 до 684 мЕд/л). Уровень big-big-ПРЛ находился в интервале от 0 до 15 900 мЕд/л.

Нарушения менструальной функции наблюдались у 101 (32%) женщины, галакторея — у 56 (17,8%) пациенток, головная боль — у 32 (10%) обследованных, нарушения потенции и либидо — у

28 (9%) мужчин, увеличение массы тела — у 23 (7,3%) пациентов, снижение зрения или сужение полей зрения — у 23 (7,3%) больных.

По данным МРТ головного мозга во 2-й группе у 144 (45,8%) пациентов выявлена микроаденома гипофиза, у 64 (20,3%) — макроаденома, а у 105 (33,9%) пациентов изменений структуры гипофиза не обнаружено.

В обеих группах частота выявления микроаденом гипофиза была больше, чем макроаденом, хотя при ИстГ аденомы гипофиза встречались чаще, чем при МП. Галакторея, олигоменорея, снижение либидо и потенции были более распространены у пациентов с ИстГ, которые получали терапию агонистами дофамина в индивидуальной дозе с положительным эффектом.

По результатам проведенного исследования с использованием разделения сывороток с помощью ПЭГ у пациентов с гиперпролактинемией в 19% случаев выявлена МП. По данным литературы, частота данного феномена составляет от 15 до 35% [8].

При МП, как правило, отмечается повышенный уровень общего ПРЛ, что можно объяснить следующим:

1) комплекс гормона с иммуноглобулином G из-за своих размеров обладает более низким клиренсом, имеет ограничения для проникновения через стенки капилляров, не элиминируется путем клубочковой фильтрации, как обычный гормон;

Таблица 4

Клиническая характеристика мужчин 1-й группы

Паци- ент	Воз- раст, годы	Клинические симптомы, жалобы на момент обращения	Общий ПРЛ, мЕд/л	Биологи- чески активный ПРЛ, мЕд/л	Big-big- ПРЛ, %	МРТ-исследование	Терапия
1-й	25	Снижение потенции, либидо	2 865	744	74	Норма	Каберголин 0,5 мг в неделю
2-й	36	Нет	2 568	793	69	Норма	Каберголин 0,25 мг в неделю
3-й	27	Головная боль, снижение потенции, либидо	14 664	5616	61,7	Макроаденома гипофиза	Каберголин 1,5 мг в неделю
4-й	38	Увеличение массы тела, снижение потенции	2 100	719	65	Норма	Каберголин 0,5 мг в неделю
5-й	25	Галакторея	3 668	1244	64	Микроаденома гипофиза	Каберголин 1 мг в неделю
6-й	34	Снижение потенции, головная боль	5 556	1702	69,5	Микроаденома гипофиза	Каберголин 1 мг в неделю

2) комплекс, возможно, не воздействует на гипоталамо-гипофизарную систему и общий ПРЛ повышается до тех пор, пока уровень низкомолекулярного ПРЛ не достигнет необходимого для данной системы уровня. Супрессивный эффект дофамина является отсроченным и неполным для big-big-ПРЛ;

3) способность макропролактина связываться с рецепторами гораздо ниже, чем у низкомолекулярного ПРЛ, а его разрушение в органах-мишенях затруднено, что также способствует поддержанию высокого уровня общего количества гормона.

В исследовании Н. Gubney и соавт. [10] утверждается, что МП не может быть дифференцирована от ИстГ без определения количественного содержания big-big-ПРЛ. Несмотря на диагностическую ценность реакции осаждения с помощью ПЭГ, необходимо соотнесение лабораторных данных с клинической картиной. Вычисление процентного содержания big-big-ПРЛ помогает установить точный диагноз и сэкономить денежные средства.

Клиническая симптоматика у пациентов с МП, как правило, отсутствует. Наличие симптомов и жалоб объясняется одновременным повышением уровня биологически активного ПРЛ, что диктует необходимость проведения терапии. Эффективность лечения контролируют по уровню не только общего ПРЛ, но и биологически активного. Это является обязательным, так как в случаях наличия МП достижение нормопролактинемии происходит не всегда. При нормальном уровне биологически активного ПРЛ в большинстве случаев нет необходимости назначать лечение.

Таким образом, разделение сывороток с помощью ПЭГ является ценным диагностическим методом и должно стать рутинным при обследовании больных с гиперпролактинемией.

Выводы

1. МП встречается в 19% случаев при синдроме гиперпролактинемии различного генеза.

2. Определение макропролактина должно проводиться пациентам с гиперпролактинемией при несоответствии лабораторных данных и клинической картины, а также при идиопатической гиперпролактинемии.

3. Наибольшая частота макропролактинемии наблюдается при уровне ПРЛ от 700 до 1000 мЕд/л.

4. Максимально информативным, доступным и экономически оправданным методом оценки биологически активного мономерного ПРЛ в клинической практике является метод ПЭГ-преципитации.

5. Терапия дофаминомиметиками при наличии феномена МП показана в случаях повышения фракции биологически активного ПРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amadori P., Dilberis C., Marcolla A. et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2003. — Vol. 26. — P. 148–156.
2. Amadori P., Dilberis C., Marcolla A. // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 150. — P. 1–3.
3. Andino N. A., Bidot C., Valdes M., Machado A. J. // Fertil. and Steril. — 1985. — Vol. 44. — P. 600–605.
4. Cattaneo F., Kappeler D., Muller B. // Swiss. Med. Wkly. — 2001. — Vol. 131. — P. 122–126.
5. Cattaneo F. A., Fahie-Wilson M. N. // J. Neurosurg. — 2001. — Vol. 95. — P. 334–337.
6. Cavaco B., Prazeres S., Santos M. A. // J. Endocrinol. Invest. — 1999. — Vol. 22. — P. 203–208.
7. Diver J. M., Ewins L. D., Richard C. // Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47, N 2. — P. 346.
8. Fahie-Wilson M. N. // Clin. Chem. — 1999. — Vol. 45, N 3. — P. 436–437.
9. Fahie-Wilson M. // Clin. Chem. — 2003. — Vol. 49. — P. 1434–1436.
10. Gibney J., Smith T. P., McKenna T. J. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 7. — P. 3927–3932.
11. Gilberto H. Vieira, Teresinha T. Tachibana, Leda H. Obara // Clin. Chem. — 1998. — Vol. 44, N 8. — P. 1758–1759.
12. Glezer A., D'Alva C. B., Salgado L. R. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2002. — Vol. 57. — P. 135–139.
13. Ichihara K., Miyai K. // Rinsho Byori. — 1990. — Vol. 38. — P. 667–674.
14. Jackson R. D., Wortsman J., Malarkey W. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 78. — P. 346–350.
15. Leslie H., Courtney C. H., Bell P. M., Hadden D. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 6. — P. 2743–2746.
16. Malarkey W. B., Jackson R., Wortsman J. // Fertil. and Steril. — 1988. — Vol. 50. — P. 413–418.
17. Menendez G. L., Diez Hernandez A., Ciriza de los Rios C. et al. // Rev. Clin. Esp. — 2003. — Vol. 203, N 10. — P. 459–464.
18. Molitch M. E., Russell E. J. // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 112. — P. 925–931.
19. Olukoga Adebayo O. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 10. — P. 4833–4834.
20. Pascoe-Lira Dalila, Duran-Reyes Genoveva, Contreras-Herna Iris // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 2. — P. 924–929.
21. Schlechte J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5408–5409.
22. Schneider W., Marcovitz S., Al-Shammari S., Yago S. // Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 34. — P. 469–473.
23. Smith T. P., Suliman M. A., Fahie-Wilson N. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5410–5415.
24. Suh H. K., Frantz A. G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1974. — Vol. 39. — P. 928–935.
25. Toldy E., Locsei Z., Szabolcs I. et al. // Endocrine. — 2003. — Vol. 22, N 3. — P. 267–273.
26. Vallette-Kasic S., Morange-Ramos I., Selim A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 581–588.
27. Whittaker P. G., Wilcox T., Lind T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 53. — P. 863–866.
28. Yuen Y. P., Lai J. P., Au K. M. et al. // Hong Kong Med. J. — 2003. — Vol. 9. — P. 119–121.

Поступила 09.04.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441-008.61-08-035-053.2-07

А. В. Кияев¹, М. Н. Сумин², Л. И. Савельев³

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ

¹Областная детская клиническая больница № 1, ²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, ³ГОУ ВПО МЗ РФ УГМА, Екатеринбург

На сегодняшний день отсутствуют единые показания к тому или иному методу лечения болезни Грейвса у детей, не идентифицированы факторы, прогнозирующие ремиссию. Анализировали влияние комплекса факторов на исходы антитиреоидной терапии (АТТ) у 67 детей в возрасте от 1,5 до 17,6 года к моменту манифестации болезни. Сравнивали группы детей, находящихся в состоянии ремиссии не менее 1 года после отмены терапии ($n = 31$), и рецидива ($n = 36$), в которую вошли 17 детей с рецидивом после отмены и 19 с неконтролируемым рецидивирующим течением тиреотоксикоза на фоне не менее 1 года терапии. Установлено, что тиреостатическая терапия наиболее эффективна у детей, находящихся в препубертатном периоде, а также имеющих небольшие размеры зоба по данным УЗИ. В связи с высоким риском развития рецидива тиреотоксикоза на фоне или после окончания тиреостатической терапии планирование радикального лечения более оправдано у детей, вступивших в период полового созревания, имеющих большой зоб (объем > 25 мл) и высокий уровень АТ-ТПО, а также у юношей. Неблагоприятная динамика АТрТТГ через 6 мес АТТ свидетельствует о высоком риске развития рецидива, что требует возможного пересмотра дальнейшей терапевтической тактики у этих пациентов.

Ключевые слова: гипертиреоз, болезнь Грейвса, дети, антитела к рецептору тиреотропного гормона.

Today there are no uniform indications for either treatment for Graves' disease and the predictors of remission have not been identified. The influence of a combination factors on the outcomes of antithyroid therapy (ATT) was analyzed in 67 children aged 1.5 to 17.6 years by the manifestation of the disease. The group of children having a remission of less than 1 year after therapy discontinuation ($n = 31$) and that of those who had a recurrence ($n = 36$), including 17 children with a recurrence after therapy discontinuation and 19 with uncontrolled recurrent thyrotoxicosis during at least 1-year therapy, were compared. Thyrostatic therapy was ascertained to be most effective in prepubertal children as well as in those who has small goiter dimensions, as evidenced by ultrasonography. Due to the high risk of recurrent thyrotoxicosis during or after thyrostatic therapy, planning of radical treatment is more warrantable in pubertal children who had a great goiter (volume > 25 ml) and a high level of AbTPO and in young men. Negative TSH receptor antibody changes following 6 months of ATT are indicative of the high risk of a recurrence, which requires a possible revision of further therapeutic tactics in these patients.

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

Существующие методы лечения болезни Грейвса (БГ) — антитиреоидная терапия (АТТ), хирургическая операция и лечение радиоактивным йодом — не являются патогенетическими, так как не влияют на продукцию антител (АТ) к рецептору ТТГ (АТрТТГ), а направлены на подавление выработки тиреоидных гормонов. Оперативное лечение (предельно субтотальная или тотальная тиреоидэктомия) и радиойодтерапия (метод фиксированных аблативных доз) предполагают максимально радикальное устранение или разрушение органа-мишени, приводящее к планируемому развитию гипотиреоза с последующей заместительной терапией. Консервативное лечение БГ тиреостатическими препаратами выглядит менее перспективно, поскольку постоянная презентация антигена (рецептора ТТГ) в организме способствует неуправляемому течению классического аутоиммунного заболевания с периодами спонтанных ремиссий и рецидивов. По сути АТТ сводится к химической блокаде синтеза гормонов и поддержанию эутиреоза в течение временного интервала, необходимого для достижения иммунологической ремиссии БГ.

Основными критериями выбора метода лечения БГ с клинических позиций являются эффективность и безопасность. И если по безопасности все 3 метода в целом сопоставимы (до 1% постлучевых реакций [17, 18], до 4% послеоперационных осложнений [6, 19], до 5% тяжелых побочных эффектов тиреостатических препаратов [11, 12]), то по эффективности АТТ существенно уступает радикальным методам. Так, вероятность отсутствия рецидива у детей после предельно субтотальной тиреоид-

эктомии составляет от 82 до 96% [19, 20], а вероятность ремиссии после радиойодтерапии достигает 95% и зависит от адекватности дозы йода-131 [17, 18]. В то же время частота длительной ремиссии у детей после одного курса тиреостатического лечения, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 40% и не зависит от продолжительности и схем АТТ [3, 4, 9, 12, 13]. К тому же в литературе описано ограниченное число исследований, посвященных поиску прогностических факторов ремиссии БГ у детей после АТТ, а их результаты зачастую безуспешны и неоднозначны.

Вместе с тем на сегодняшний день отсутствуют единые клинические показания к тому или иному методу лечения БГ у детей, а его выбор нередко зависит как от индивидуального врачебного опыта, так и от традиционных подходов, принятых в той или иной стране мира. Решающую роль в разграничении показаний могло бы сыграть установление точных прогностических факторов, с одной стороны, предрасполагающих к достижению длительной ремиссии БГ после АТТ, а с другой — свидетельствующих о высоком риске развития рецидива тиреотоксикоза как на фоне, так и после отмены тиреостатических препаратов. Кроме того, в последние годы появились многообещающие исследования, изучающие роль изменений уровня АТрТТГ (ТВII и TSAб) в процессе лечения на исходы тиреостатической терапии БГ у взрослых пациентов [14, 21]. В связи с этим представляется перспективным исследование динамики комплекса органоспецифических аутоантител на фоне проводимой тиреостатической терапии, поскольку вы-

яснение вариантов течения аутоиммунного процесса в определенном временном интервале может явиться ключом к решению вопроса о целесообразности продолжения АТТ.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни) 106 детей (84 девочки и 22 мальчика) с диагнозом БГ, установленной в возрасте от 1,5 до 17,6 года (медиана 14,3 года), проходивших обследование в период с ноября 1997 г. по февраль 2007 г. на базе эндокринологического отдела Областной детской клинической больницы № 1 Екатеринбурга. У всех пациентов имелись: содержание ТТГ $< 0,1$ МЕ/л, уровень cT_4 выше референтного интервала, диффузный зоб по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В 56 случаях наблюдались различной степени выраженности проявления эндокринной офтальмопатии (ЭО).

Определены понятия исходов, на основании которых пациенты включались в исследование: 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 12 мес после отмены АТТ [7, 12]; 2) рецидив БГ — биохимический гипертиреоз (ТТГ $< 0,1$ МЕ/л и уровень cT_4 выше референтного интервала), развившийся после отмены АТТ; 3) "неконтролируемое" рецидивирующее течение тиреотоксикоза (ТТГ $< 0,1$ МЕ/л в течение всего периода лечения и как минимум однократный эпизод повышения уровня cT_4 выше референтного интервала) на фоне адекватной АТТ не менее 12 мес.

В соответствии с критериями включения отобраны 67 детей и подростков (51 девочка и 16 мальчиков) в возрасте от 1,5 до 17,6 года (медиана 14,2 года) на момент установления диагноза. Пациентов разделили на 2 группы в зависимости от исходов АТТ: 1-я группа — "ремиссия" ($n = 31$); 2-я — "рецидив" ($n = 36$), в которую вошли 17 детей с рецидивом после отмены АТТ и 19 — с рецидивирующим течением тиреотоксикоза. 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 . 35 детей лечились по схеме "блокируй" и 32 — по схеме "блокируй—замещай" с параллельным приемом препаратов левотироксина. Поскольку в отобранных группах пациентов не отмечалось единых подходов ни в выборе схемы терапии, ни в соблюдении режима изменения доз при различных вариантах АТТ, мы намеренно исключили из статистического анализа этот блок факторов. Кроме того, ни одна из имеющихся схем АТТ не может кардинально повлиять на исход классического аутоиммунного заболевания, каковым является БГ, поскольку тиреостатические препараты по своим фармакологическим свойствам не способны воздействовать на продукцию АТрТТГ. Изучение естественного течения БГ без медицинских вмешательств, направленных на уменьшение токсических концентраций ти-

реоидных гормонов, в силу этических соображений на сегодняшний день невозможно. На наш взгляд, клиническое течение БГ на фоне приема препаратов, не обладающих патогенетическим действием, может максимально имитировать естественное течение болезни. В связи с этим особый акцент был сделан на поиск и идентификацию факторов, способных предсказать течение аутоиммунного процесса.

Исследуемые факторы разделили на 3 группы. В 1-ю группу факторов вошли "показатели, связанные с пациентом" на момент манифестации БГ: пол; возраст; стадия пубертата по Таннеру (препубертат — I; пубертат — II и выше); индекс массы тела [ИМТ = масса тела, кг/(рост, м)²]; площадь поверхности тела (ППТ = $\sqrt{\text{рост, м} \cdot \text{масса тела, кг}/36}$); наследственность по патологии щитовидной железы (ЩЖ) и аутоиммунным заболеваниями; факторы риска (курение, а также стрессы и болезни в ближайшие до манифестации 3 мес).

Во 2-ю группу факторов были включены "клинические данные" на момент манифестации БГ: уровень cT_4 (до 2003 г. — анализатор Vitros ICI®, "Ortocrin Clinical Diagnostic", США; с 2003 г. — анализатор AxSYM®, "Abbott Diagnostic Division", США; референтные интервалы: 10–28,2 и 9,14–23,8 пмоль/л соответственно); уровень АТрТТГ (тест-системы Medizym® Т. R. A. "Medipan Diagnostica", Германия; референтный интервал: 0–1,5 МЕ/л); уровень АТ-ТПО (до 2003 г. — тест-системы ИФА "Алкор-био", Россия; с 2003 г. — иммунохимический анализатор AxSYM® "Abbott Diagnostic Division", США; референтные интервалы: 0–30 и 0–12 МЕ/л соответственно); уровень АТ к тиреоглобулину (АТ-ТГ) (до 2003 г. — тест-системы ИФА "Алкор-био", Россия; с 2003 г. — иммунохимический анализатор AxSYM® "Abbott Diagnostic Division", США; референтные интервалы: 0–65 и 0–34 МЕ/л соответственно); наличие ЭО; объем (в мл) и экзогенность ЩЖ (обычная или сниженная) при УЗИ ("Siemens Sonoline 450, линейный датчик частоты 7,5 МГц).

С целью оценки возможного влияния на исходы БГ соотношения аутоантител, роль которых в патогенезе аутоиммунных тиреопатий до сих пор однозначно не определена, введен показатель названный нами иммунологический вариант (ИВ), отражающий сочетание уровня АТ к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и АТ-ТГ до лечения. За точку разделения нормальных и патологических значений принимали уровень 100 МЕ/л. Выделены 4 типа ИВ: 1-й — повышен уровень АТ-ТПО и АТ-ТГ; 2-й — уровень АТ-ТПО повышен, АТ-ТГ — норма, 3-й — уровень АТ-ТПО норма, АТ-ТГ — повышен; 4-й — нормальные значения АТ-ТПО и АТ-ТГ.

Практически все исследования, проведенные как у взрослых, так и у детей с БГ, свидетельствуют о высоком риске развития рецидива тиреотоксикоза при больших размерах зоба. В то же время, если у взрослых пациентов определены конкретные значения объема ЩЖ [2], указывающие на высокую вероятность рецидива БГ, то у детей подобных исследований нам найти не удалось. Сложность проведения исследований в детском возрасте состоит в

Таблица 1

Расшифровка типов сочетания динамики аутоантител через 6 мес лечения

Вариант динамики АТрТТГ	Вариант динамики АТ-ТПО	Вариант динамики АТ-ТГ	Тип динамики аутоантител
1-й	1	1	1 — позитивный
1-й	1	2	2 — позитивный
1-й	2	1	3 — позитивный
1-й	2	2	4 — негативный
2-й	2	2	5 — негативный
2-й	2	1	6 — негативный
2-й	1	2	7 — отсутствует
2-й	1	1	8 — негативный

Примечание. "Отсутствует" — пациентов с подобным типом изменения уровня аутоантител не выявлено.

том, что размеры ЩЖ увеличиваются пропорционально росту ребенка и установление единого критического для развития рецидива объема ЩЖ крайне затруднительно. Кроме того, учитывая невысокую распространенность БГ у детей, установление такого объема для каждого возрастного периода, вероятно, может быть осуществлено только в рамках крупного мультицентрового исследования. Вместе с тем многие эксперты лучевой диагностики сходятся во мнении, что оценка тиреоидного объема в зависимости от ППТ, как интегрального показателя физического развития детей, является наиболее рациональной с точки зрения методологии исследования [1, 22]. С учетом этого рассчитывали универсальный показатель, способный адекватно соотнести объем увеличенной ЩЖ с физическим развитием каждого ребенка независимо от пола и возраста: так называемый "зобный индекс (ЗИ), равный отношению объема ЩЖ к ППТ ($ЗИ = V, \text{мл}/\text{ППТ}, \text{м}^2$).

3-я группа факторов включала в себя оценку динамики уровня аутоантител на фоне терапии. Анализировали изменение уровня АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ через 6 мес от манифестации БГ в отдельности и в сочетании с другими. Выделяли 2 варианта течения аутоиммунного процесса: 1-й — снижение уровня каждого из исследуемых антител не менее чем на 50%, или их нормализация, или сохранение нормальных значений; 2-й — отсутствие динамики или повышение уровня антител, или снижение менее чем на 50% от исходного уровня. Для анализа сочетания вариантов динамики каждого из антител (АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ) в процессе лечения нами был использован следующий подход. Различали 8 типов динамики, представленных в табл. 1: 1-й — АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ динамика по 1-му варианту; 2-й — АТрТТГ и АТ-ТПО — 1-й вариант, АТ-ТГ — 2-й вариант; 3-й — АТрТТГ и АТ-ТГ — 1-й вариант, АТ-ТПО — 2-й вариант; 4-й — АТрТТГ — 1-й вариант, АТ-ТПО и АТ-ТГ — 2-й вариант и т. д.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для описания количественных признаков в исследуемых группах вычисляли медиану и квартили (Me [25%; 75%]). Распределение качественных признаков анализировали в таб-

лицах частот. Для сравнения двух или нескольких групп по выраженности количественных признаков применяли критерий Манна—Уитни (T), дисперсионный анализ (F) или Краскела—Уоллиса (H) соответственно. Для статистического анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера (таблицы 2×2), критерий χ^2 , угловое преобразование Фишера (ϕ), двухвыборочный критерий Колмогорова—Смирнова. Для оценки зависимости между количественными признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). В процессе анализа вывод о статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В 48 из 67 случаев была отменена АТТ через 17,4 мес [11,1; 31,8], при этом 31 ребенок находится в состоянии длительной ремиссии БГ с медианой 25

Таблица 2

Основные клинико-лабораторные показатели обследуемой выборки детей

Показатель	Доля, % Me [25%; 75%]	n
Факторы, связанные с пациентом		
Возраст манифестации, годы	14,2 [11,3; 15,6]	67
Дети в пубертате (≥ II стадия и выше по Таннеру)	65,7%	
Женский пол	76,1%	
Отягощенная наследственность	56,7%	
Факторы риска	35,8%	
ППТ, м ²	1,4 [1,16; 1,62]	
ИМТ, кг/м ²	18,6 [15,27; 20,83]	
Клинические данные		
сТ ₄ , пмоль/л	54,3 [40,4; 64,99]	67
АТрТТГ, МЕ/л; доля позитивных тестов	8,2 [5,07; 25,28], 100%	40
АТ-ТПО, МЕ/л; доля позитивных тестов	344,9 [50,4; 680,8], 72,2%	54
АТ-ТГ, МЕ/л; доля позитивных тестов	130,5 [60,7; 633,0]; 60,4%	54
Тип 1 ИВ	50%	50
Тип 2 ИВ	24%	
Тип 3 ИВ	8%	
Тип 4 ИВ	18%	
Наличие ЭО	55,2%	67
Объем ЩЖ, мл	21,5 [13,7; 31,6]	
ЗИ, мл/м ²	16,95 [12,37; 20,07]	
Снижение экзогенности ЩЖ	82,1%	
Динамика аутоантител		
1-й вариант АТрТТГ	55%	40
1-й вариант АТ-ТПО	53,5%	43
1-й вариант АТ-ТГ	62,%	43
АТТ		
Схема "блокируй"/"блокируй—замещай"	52,2%/47,8%	67
Наличие отмены	71,6%	67
Длительность АТТ до отмены, мес	17,4 [11,1; 31,8]	48
Продолжительность ремиссии, мес	25 [14,2; 31,3]	31
Длительность АТТ при рецидивирующем течении, мес	15,5 [12,6; 21,3]	19

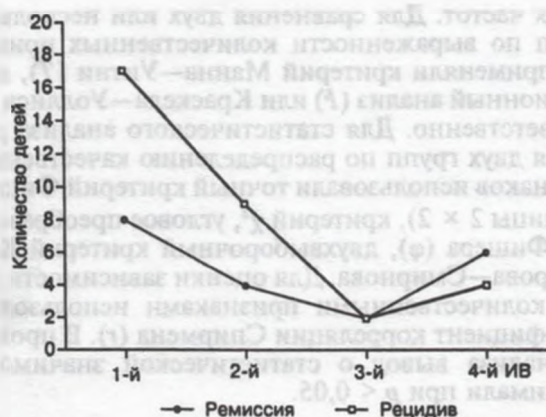


Рис. 1. Количество детей с ремиссией и рецидивом в зависимости от IV сочетания АТ-ТПО и АТ-ТГ.

мес [14,2; 31,3], а для ее достижения в 8 случаях потребовалось менее 1 года терапии, еще у 8 детей — от 1 года до 2 лет и в половине случаев (15 из 31) длительность тиреостатической терапии превышала 2-летний период. В 17 из 48 случаев развился рецидив тиреотоксикоза в течение первого года после отмены АТТ. Еще 19 детей, включенных нами в группу "рецидив", в течение 15,5 [12,6; 21,3] мес АТТ имели рецидивирующее неконтролируемое течение тиреотоксикоза, что явилось основанием для направления их на радикальное лечение. Основные клиничко-лабораторные показатели исследуемой выборки детей представлены в табл. 2.

Факторы, связанные с пациентом. Доля случаев длительной ремиссии среди 23 детей, находившихся в препубертате на момент манифестации БГ, составила 65,2% и была достоверно выше, чем среди 44 пациентов, вступивших в период полового созревания, — 36,4% ($\phi = 2,55$, $p = 0,012$; $\chi^2 = 3,96$, $p = 0,046$). Кроме того, дети 1-й группы были существенно моложе (12,5 [9,7; 14,6] года), чем пациенты 2-й группы (14,7 [12,6; 16,3] года, $T = 337$, $p = 0,005$), и имели более низкие показатели физического развития — ИМТ и ППТ (16,4 [14,4; 19,8] кг/м² vs. 19,1 [17,0; 21,3] кг/м², $T = 398$, $p = 0,04$ и 1,2 [1,1; 1,5] м² vs. 1,6 [1,3; 1,7] м², $T = 264$, $p = 0,0002$ соответственно). Причем между двумя последними показателями и возрастом была выявлена существенная корреляционная зависимость ($r = 0,82$, $p = 0,000$ и $r = 0,53$, $p = 0,000$ соответственно), что, с одной стороны, отражает закономерную связь антропометрических данных с возрастом пациента, а с другой — исключает независимое влияние этих факторов (ИМТ и ППТ) на исходы терапии. При анализе других факторов (пол, отягощенная наследственность и факторы риска) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Клинические факторы. Пациенты, достигшие длительной ремиссии, имели существенно меньшие показатели объема ЩЖ (16,9 [12,4; 21,6] мл) и ЗИ (13,5 [11,3; 17,9] мл/м²), чем дети группы "рецидива" (27,6 [18,8; 35,15] мл, $T = 275$, $p = 0,0003$ и 18,2 [14,1; 21,2] мл/м², $T = 333$, $p = 0,005$ соответственно). Выявленные различия в группах по уровню сТ₄ оказались значимыми ($p = 0,04$). Не уста-

новлено существенного влияния на исходы АТ начальных показателей АТрТТГ и АТ-ТГ, а также наличия ЭО и изменения экзогенности ЩЖ по УЗИ.

Анализ ИВ позволил уточнить ценность определения АТ-ТПО и АТ-ТГ при манифестации БГ. На рис. 1 прослеживается отчетливая тенденция: большинство детей, у которых в последующем развился рецидив, имели изначально 1-й или 2-й ИВ, т. е. повышенный уровень АТ-ТПО и повышенный или нормальный уровень АТ-ТГ. В данном случае критическое значение $p = 0,05$ не было достигнуто. Вероятно, это связано с небольшим объемом выборки, а потому результаты потребовали дополнительного анализа. В случае отдельного рассмотрения только показателей АТ-ТПО достоверно установлено, что среди детей, которые исходно имели их повышенный уровень, развитие рецидива тиреотоксикоза произошло у 67,6%, тогда как среди детей с нормальным уровнем АТ-ТПО — только у 33% ($\phi = 1,66$, $p = 0,04$). Это позволяет рассматривать исходный повышенный уровень АТ-ТПО в качестве одного из предикторов развития рецидива заболевания.

Сравнение детей с различными исходами БГ показало, что на момент манифестации заболевания дети, у которых впоследствии произошел рецидив, имели более высокие значения ЗИ. В связи с этим мы попытались оценить некое критическое значение показателя, позволяющее разделить выборку на 2 группы — с высокой и с низкой частотой рецидива — и сделать вероятностный прогноз возможного исхода. Полученная выборка детей была систематизирована в порядке возрастания ЗИ. Поиск разделяющей точки проводили с наибольших значений ЗИ. С этой целью проводили пошаговую процедуру увеличения объема группы с "высокими" значениями показателя с последующим расчетом частоты рецидива. Выяснилось, что в группе детей со значением ЗИ более 35 мл/м² частота возникновения рецидива приближается к 100%, при значениях ЗИ более 17,9 мл/м² частота возникновения рецидива превышает 70%, при более низких показателях ниже 70% (рис. 2). С целью более детального исследования качества дискриминации групп с различными исходами посредством ЗИ вычисляли значение критерия χ^2 для всех вариантов таблиц сопряженности, возникающих при разделе-

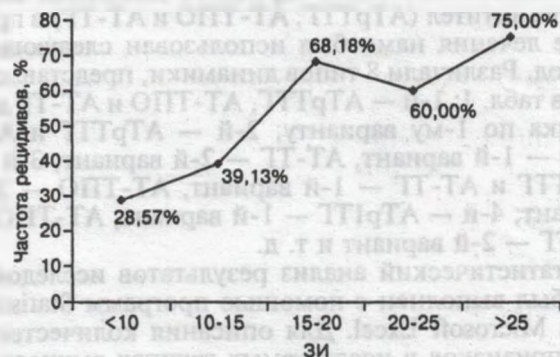


Рис. 2. Частота рецидивов тиреотоксикоза в зависимости от показателей ЗИ.

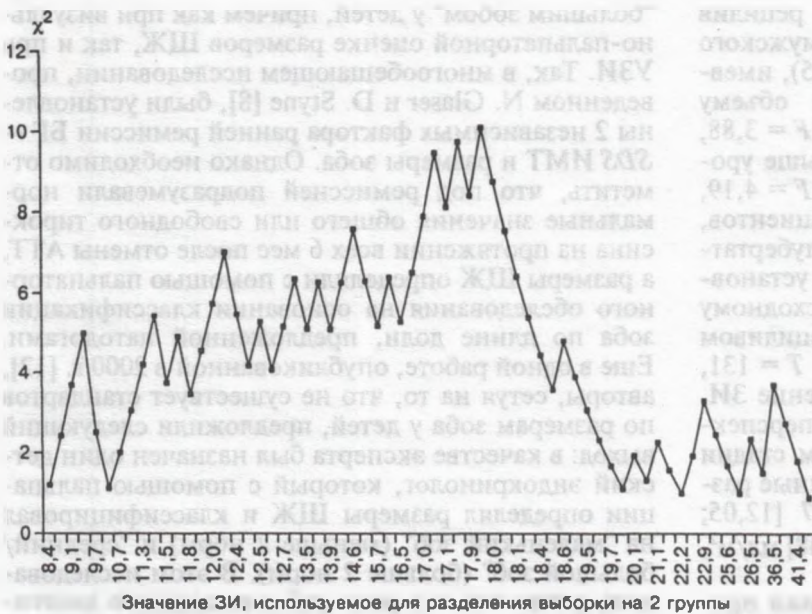


Рис. 3. Значения критерия χ^2 таблиц 2×2 , полученных для всех возможных критических значений ЗИ.

нии нашей выборки на группы в зависимости от значения ЗИ. Было установлено, что максимальные различия между двумя группами ($\chi^2 = 10,38$, $p = 0,001$, $df = 1$) имеют место при значениях ЗИ = 17,9 мл/м² (рис. 3). Использование двухвыборочного критерия Колмогорова—Смирнова подтверждает наши предположения. Максимальные различия функций распределения ЗИ в выборках детей с ремиссиями и рецидивами имеют место при значениях показателя 17–18 мл/м². Таким образом, можно говорить о том, что ЗИ = 17,9 мл/м² является критическим для прогнозирования исхода заболевания, т. е. при увеличении указанного значения показателя риск развития рецидива тиреотоксикоза существенно повышается.

Динамика АТ на фоне лечения. Одним из факторов, позволяющих прогнозировать течение БГ, может быть изменение уровня аутоантител на фоне терапии. Анализировали динамику АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ. При сравнении детей с рецидивами и ремиссиями по каждому из АТ в отдельности достоверные различия были выявлены только по АТрТТГ. Среди детей с 1-м вариантом динамики (благоприятным) рецидив развился у 10, ремиссия — у 12 (54,5%), тогда как в группе со 2-м вариантом динамики (неблагоприятным) ремиссия имела место только у одного ребенка, а рецидив произошел у 17 (точный критерий Фишера; $p = 0,001$), т. е. при отсутствии снижения АТрТТГ менее чем на 50% от исходного уровня в течение 6 мес АТТ развитие рецидива тиреотоксикоза зафиксировано в 94,4% случаев. Однако положительная динамика только АТрТТГ не может однозначно прогнозировать дальнейшее течение процесса. В связи с этим было предпринято более детальное рассмотрение изменений уровня всех трех АТ на фоне АТТ. Была рассмотрена гипотеза о том, что исход можно оценить в результате комплексного анализа динамики по всем трем АТ. Результаты анализа представлены

на рис. 4, а расшифровку типов динамики см. в табл. 1. Очевидно, что можно выделить относительно благоприятные и неблагоприятные варианты течения аутоиммунного процесса. В случаях с благоприятными вариантами отмечается положительная динамика всех трех видов АТ (тип 1), либо АТрТТГ в комплексе с АТ-ТПО (тип 2) или с АТ-ТГ (тип 3). При неблагоприятных вариантах имеет место отрицательная динамика по всем АТ (тип 5) либо по двум из трех видов (типы 4 и 6), либо только по АТрТТГ (тип 8). Среди детей с благоприятными вариантами динамики ремиссии зафиксированы у 12 (66,6%), а рецидивы — у 6 (33,4%). В группе с неблагоприятными вариантами динамики — ремиссия — у 1 (5,9%) ребенка, рецидивы — у 16 (94,1%) детей. Различия достоверны (точный критерий Фишера — $p = 0,003$; $\chi^2 = 11,35$, $p = 0,0008$). Таким образом, в плане предсказания рецидива тиреотоксикоза комплексная оценка динамики всех АТ не имеет пре-

имуществ перед определением одних только АТрТТГ, однако в плане возможного прогнозирования ремиссии БГ дополнительную ценность приобретает выявление положительной динамики АТрТТГ в сочетании с каким-нибудь из антител (АТ-ТПО или АТ-ТГ).

Анализ факторов в зависимости от стадии пубертата. Учитывая существенные различия в исходах БГ у детей, находящихся в различных стадиях периода полового созревания, мы проанализировали влияние изучаемых факторов на достижение ремиссии или развитие рецидива отдельно в подгруппах "препубертат" и "пубертат" (табл. 3). Как указывалось выше, группы ремиссии и рецидива достоверно различались по возрасту, ППТ и ИМТ, однако при сравнении в подгруппах оказалось, что влияние этих факторов нивелируется в зависимости от стадии пубертата. Вместе с тем у детей, всту-

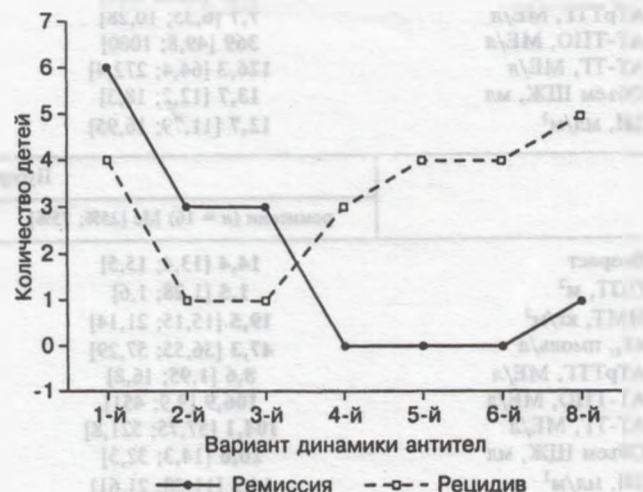


Рис. 4. Количество детей с ремиссией и рецидивом в зависимости от типа динамики антител.

пивших в период полового созревания, рецидив тиреотоксикоза чаще развивался у лиц мужского пола (точный критерий Фишера, $p = 0,015$), имевших большие размеры ЩЖ, как по объему ($T = 124$, $p = 0,015$), так и по ЗИ ($F = 3,88$, $p = 0,05$; но $T = 149$, $p = 0,07$), а также выше уровень АТ-ТПО при манифестации БГ ($F = 4,19$, $p = 0,048$; но $T = 90$, $p = 0,1$), чем у пациентов, достигших длительной ремиссии. У препубертатных детей, находящихся в ремиссии, были установлены существенные различия только по исходному уровню АТ-ТГ в отличие от пациентов с рецидивом тиреотоксикоза ($F = 6,44$, $p = 0,02$; но $T = 131$, $p = 0,082$). Кроме того, критическое значение ЗИ, установленное для всей выборки детей, в перспективе необходимо корректировать с учетом стадии пубертата, поскольку выявлены существенные различия в подгруппах "препубертата" (15,7 [12,05; 17,92] мл/м²) и "пубертата" (20,14 [16,47; 26,48] мл/м², $p = 0,04$).

Подавляющее большинство исследований прогностических факторов ремиссии БГ после АТТ прежде всего касаются взрослых пациентов и имеют разноречивые результаты. Единство взглядов просматривается прежде всего в отношении размеров зоба, величина которого обратно пропорциональна частоте ремиссии. При манифестации БГ у пациента, в том числе и ребенка, с большим зобом преимущественно планируется один из радикальных методов лечения. И если у взрослых в какой-то степени определены количественные градации "большого зоба" по данным УЗИ [2], то до сих пор не существует единого мнения, что же считать

"большим зобом" у детей, причем как при визуальной-пальпаторной оценке размеров ЩЖ, так и при УЗИ. Так, в многообещающем исследовании, проведенном N. Glaser и D. Styne [8], были установлены 2 независимых фактора ранней ремиссии БГ — SDS ИМТ и размеры зоба. Однако необходимо отметить, что под ремиссией подразумевали нормальные значения общего или свободного тироксина на протяжении всех 6 мес после отмены АТТ, а размеры ЩЖ определяли с помощью пальпаторного обследования на основании классификации зоба по длине доли, предложенной патологами. Еще в одной работе, опубликованной в 2000 г. [12], авторы, ссылаясь на то, что не существует стандартов по размерам зоба у детей, предложили следующий выход: в качестве эксперта был назначен один детский эндокринолог, который с помощью пальпации определял размеры ЩЖ и классифицировал на "маленький зоб" (меньше 2 норм) и "средний/большой зоб" (больше 2 норм). В этом исследовании, равно как и в ряде работ последнего десятилетия, не было выявлено влияния таких факторов, как возраст, пол, стадия пубертата,отягощенная наследственность, размеры зоба, уровень сТ₄ и АТрТТГ, наличие ЭО, на исходы АТТ БГ у детей [5, 10, 12, 13]. В отличие от них G. Mussa и соавт. [15] удалось установить отрицательное прогностическое влияние повышенного уровня АТрТТГ (ТВII) на исходы АТТ у детей, однако в исследование были включены 17 пациентов с БГ.

Акцентируем внимание, что мы не рассматривали значение такого актуального фактора, каковым является комплаентность пациента и его ро-

Таблица 3

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от стадии пубертата в группах ремиссии и рецидива

Показатель	Препубертат		Сравнение групп
	ремиссии ($n = 15$) Ме [25%; 75%]	рецидивы ($n = 8$) Ме [25%; 75%]	
Возраст, годы	9,7 [6,5; 11,3]	11,0 [9,3; 11,8]	$T = 44$; $p = 0,301$
ППТ, м ²	1,1 [0,92; 1,19]	1,1 [1,07; 1,23]	$T = 46$; $p = 0,366$
ИМТ, кг/м ²	15,1 [13,9; 18,6]	16,2 [14,89; 17,43]	$T = 52$; $p = 0,605$
сТ ₄ , пмоль/л	48,3 [39,8; 65,2]	60,8 [53,0; 74,65]	$T = 44,5$; $p = 0,317$
АТрТТГ, МЕ/л	7,7 [6,35; 10,28]	8,4 [5,07; 9,1]	$T = 10$; $p = 1,0$
АТ-ТПО, МЕ/л	369 [49,8; 1000]	339,7 [273; 526,6]	$T = 35,5$; $p = 0,785$
АТ-ТГ, МЕ/л	126,3 [64,4; 272,4]	992,1 [131; 1000]	$F = 6,44$; $p = 0,02$
Объем ЩЖ, мл	13,7 [12,2; 18,3]	15,1 [12,7; 20,1]	$T = 49$; $p = 0,477$
ЗИ, мл/м ²	12,7 [11,79; 16,95]	15,4 [11,94; 18,19]	$T = 43$; $p = 0,272$
	Пубертат		
	ремиссии ($n = 16$) Ме [25%; 75%]	рецидивы ($n = 28$) Ме [25%; 75%]	
Возраст	14,4 [13,4; 15,5]	15,4 [14,5; 16,5]	$T = 164$; $p = 0,143$
ППТ, м ²	1,5 [1,28; 1,6]	1,6 [1,54; 1,73]	$T = 92,5$; $p = 0,201$
ИМТ, кг/м ²	19,5 [15,15; 21,14]	19,5 [18,15; 21,71]	$T = 180,5$; $p = 0,288$
сТ ₄ , пмоль/л	47,3 [36,55; 57,29]	55,5 [44,95; 75,41]	$T = 146$; $p = 0,057$
АТрТТГ, МЕ/л	8,6 [1,95; 16,8]	8,9 [5,26; 40]	$T = 73$; $p = 0,176$
АТ-ТПО, МЕ/л	106,9 [9,9; 451]	565,8 [176,2; 991,7]	$F = 4,19$; $p = 0,048$
АТ-ТГ, МЕ/л	104,1 [57,75; 521,8]	150,1 [48,7; 666]	$T = 131$; $p = 0,807$
Объем ЩЖ, мл	20,6 [14,3; 32,3]	30,4 [25,5; 38,2]	$T = 124$; $p = 0,015$
ЗИ, мл/м ²	14,2 [11,08; 21,61]	18,7 [15,32; 23,06]	$F = 3,88$; $p = 0,05$

Примечание. В случаях слабой достоверности по критерию Манна—Уитни проводился дисперсионный анализ (выделено жирным шрифтом).

дителей в выборе метода лечения БГ. По нашему мнению, именно он оказывается ведущим и решающим на этапе планирования терапии.

Нам, так же как и большинству указанных выше авторов, не удалось установить влияния возраста, пола, отягощенной наследственности, факторов риска, антропометрических данных (ППТ, ИМТ), исходного уровня сТ₄ и АТрТТГ, а также наличия ЭО и изменения экзогенности ЩЖ при УЗИ на исходы АТГ у детей с БГ. Наряду с этим был выявлен ряд факторов, которые достоверно различались в группах детей с ремиссией и рецидивом, что в свою очередь может учитываться при планировании лечения БГ у детей. Так, отсутствие вторичных половых признаков у ребенка на момент манифестации БГ и небольшие размеры ЩЖ по данным УЗИ (ЗИ < 17,9 мл/м²) являются независимыми факторами, предрасполагающими к достижению длительной ремиссии заболевания после отмены тиреостатической терапии. Дети, находящиеся в препубертате, имеют более высокие шансы для достижения ремиссии при меньших размерах ЩЖ (объем ЩЖ < 15 мл; рис. 5) и нормальных значениях АТ-ТГ. Для детей в пубертате в отношении ремиссии имеют значение только небольшие размеры ЩЖ (ЗИ < 17,9 мл/м²). Вместе с тем риск развития рецидива тиреотоксикоза на фоне или после окончания тиреостатической терапии значительно повышается при больших размерах зоба (объем ЩЖ > 25 мл; см. рис. 5), высоком уровне АТ-ТПО на момент манифестации БГ, а также у лиц мужского пола. В подобных случаях, вероятно, более оправдано планирование радикального лечения БГ изначально.

Кроме того, для определения дальнейшей тактики при выборе тиреостатической терапии, по нашему мнению, необходим динамический мониторинг всех аутоантител (АТрТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ) на фоне лечения. Данный фрагмент работы ограничивается оценкой динамики аутоантител в течение первых 6 мес терапии, поскольку принятие решения о целесообразности продолжения АТГ, особенно при рецидивирующем течении тиреотоксикоза, зачастую происходит именно в этот временной период. Установлено, что неблагоприятная динамика АТрТТГ (повышение, отсутствие динамики или снижение менее чем наполовину от исходного уровня) в течение 6 мес терапии, практически гарантирует развитие рецидива тиреотоксикоза в будущем (94,4% случаев). Однако положительная динамика одних только АТрТТГ не может с высокой точностью предсказать частоту развития ремиссии БГ. Использованный нами подход по комплексной оценке динамики нескольких аутоантител позволил повысить ценность изучаемых клинических данных в плане возможного прогнозирования ремиссии БГ. При сочетании положительной динамики какого-либо из антител (АТ-ТПО или АТ-ТГ) со снижением уровня АТрТТГ на фоне 6-месячного лечения случаи длительной ремиссии встречаются в 2 раза чаще рецидивов (66,6% против 33,4%). На наш взгляд, перспективным направлением является непрерывный мониторинг уровня АТ, вплоть до планируемой отмены терапии.

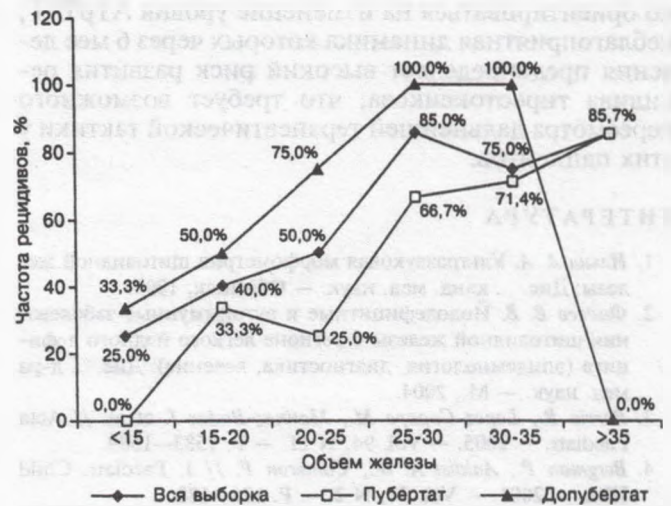


Рис. 5. Зависимость частоты рецидивов тиреотоксикоза от показателей объема ЩЖ в общей выборке детей и в подгруппах по стадиям пубертата.

В двух подобных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов с БГ, авторы подчеркивают важную особенность именно планомерного снижения АТрТТГ (ТВII и TSAb) в процессе терапии, повышающей вероятность достижения стойкой ремиссии [14, 21]. В то время как отсутствие подобной динамики или сложный характер изменений АТрТТГ существенно повышали вероятность рецидива тиреотоксикоза.

В целом необходимо отметить, что каждый из установленных нами прогностических критериев достаточно силен при предсказании рецидива, сила же их в прогнозировании ремиссии БГ гораздо ниже. Тем не менее комплекс этих факторов может явиться основой для разработки единых показаний к тому или иному методу лечения БГ у детей. Выявленные при применении новых комплексных подходов тенденции в отношении оценки уровня аутоантител на фоне терапии, вероятно, обусловлены недостаточной по объему выборкой пациентов, что наряду с невысокой распространенностью БГ у детей диктует необходимость проведения крупных мультицентровых исследований.

Выводы

1. Консервативная терапия при манифестации БГ наиболее эффективна у детей, находящихся в препубертатном периоде, а также имеющих небольшие размеры ЩЖ по данным УЗИ (ЗИ < 17,9, мл/м²), поскольку вероятность достижения длительной ремиссии БГ у этих пациентов наиболее высока.

2. В связи с высоким риском развития рецидива тиреотоксикоза на фоне или после окончания тиреостатической терапии БГ изначально планирование радикального лечения более оправдано у детей, вступивших в период полового созревания, имеющих большой зоб (объем ЩЖ > 25 мл) и высокий исходный уровень АТ-ТПО, а также у лиц мужского пола.

3. В случае выбора АТГ независимо от исходных клинических факторов впоследствии целесообраз-

но ориентироваться на изменение уровня АТрТТГ, неблагоприятная динамика которых через 6 мес лечения предопределяет высокий риск развития рецидива тиреотоксикоза, что требует возможного пересмотра дальнейшей терапевтической тактики у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильин А. А. Ультразвуковая морфометрия щитовидной железы: Дис. ... канд. мед. наук. — Обнинск, 1995.
2. Фадеев В. В. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.
3. Barrio R., Lopez-Capape M., Martinez-Badas I. et al. // Acta Paediatr. — 2005. — Vol. 94, N 11. — P. 1583–1589.
4. Bergman P., Auldust A. W., Cameron F. // J. Paediatr. Child Hlth. — 2001. — Vol. 37, N 2. — P. 176–182.
5. Boiko J., Leger J., Raux-Demay M. C. et al. // Arch. Pediatr. — 1998. — Vol. 5, N 7. — P. 722–730.
6. Dotsch J., Rascher W., Dorr H. G. // Paediatr. Drugs. — 2003. — Vol. 5, N 2. — P. 95–102.
7. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 98–102.
8. Glaser N. S., Styne D. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1719–1726.
9. Gruneiro-Papendieck L., Chiesa A., Finkielstein G., Heinrich J. J. // Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 16, N 9. — P. 1249–1255.
10. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Sriplung H. // J. Med. Assoc. Thai. — 2006. — Vol. 89, N 7. — P. 967–973.
11. Krassas G. E. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 407–414.
12. Lasar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3678–3682.
13. Leu S. W., Chi C. S., Shu S. G. // Acta Paediatr. Taiwan. — 2003. — Vol. 44, N 4. — P. 220–226.
14. Michelangeli V., Poon C., Taft J. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 2. — P. 119–124.
15. Mussa G. C., Corrias A., Silvestro L. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 2, N 4. — P. 537–541.
16. Read C. H. Jr., Tansey M. J., Menda Y. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 4229–4233.
17. Rivkees S. A., Sklar C., Freemark M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3767–3776.
18. Rivkees S. A. // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. — 2001. — Vol. 1, N 3. — P. 255–264.
19. Sherman J., Thompson G. B., Lief A. et al. // Surgery. — 2006. — Vol. 140, N 6. — P. 1056–1061.
20. Sugino K., Ito K., Mimura T. et al. // Thyroid. — 2004. — Vol. 14, N 6. — P. 447–452.
21. Takasu N., Yamashiro K., Komiya I. et al. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 10. — P. 891–896.
22. Xu F., Sullivan K., Houston R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140. — P. 498–504.

Поступила 26.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.441.006.5.06:616.441-008.61]-07:616.152.72

Т. П. Маклакова, Т. В. Аппельганс, В. Н. Зорина, О. Н. Бойко, А. В. Колбаско

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА ПРИ ДИФFUЗНОМ ЗОБЕ У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОГО АЛТАЯ

ГОУ ДПО Новокузнецкий институт усовершенствования врачей

Изучен метаболизм железа у коренных жителей монголоидной расы с диффузным эутиреоидным зобом и гипотиреозом, проживающих на высоте 2000 и 500 м в районах Горного Алтая. У жителей высокогорья с зобом и гипотиреозом по сравнению со здоровыми людьми выявлены более низкие значения гемоглобина, железа сыворотки крови, но более высокие показатели лактоферрина, молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов) и билирубина. Это может носить приспособительный характер рационального использования кислорода организмом. Данное положение может подтверждаться отрицательной корреляцией показателей содержания железа в сыворотке крови с уровнем гормонов щитовидной железы и достоверными связями с металлопротеидами. У жителей села, расположенного на высоте 500 м, особых отличий в метаболизме железа среди лиц с повышенным и нормальным уровнем тиреотропного гормона не выявлено.

Ключевые слова: железо, гипотиреоз, высокогорье, адаптация.

Iron metabolism was studied in the mongoloid natives who had diffuse euthyroid goiter and hypothyroidism and who lived at heights of 2000 and 500 m in the areas of Gornyi Altai. As compared with healthy individuals, high-altitude dwellers were found to have the lower serum levels of hemoglobin and iron, but the higher levels of young erythrocytes (reticulocytes) and bilirubin. This may be adaptive for efficient oxygen uptake. This assumption may be confirmed by the negative correlation of the serum iron values with the level of thyroid hormones and with significant associations of metalloproteins. In the dwellers of a village located at a height of 500 m, no special iron metabolic features were revealed among the persons with increased and normal TSH levels.

Key words: iron, hypothyroidism, high-altitude, adaptation.

Заболевания щитовидной железы в настоящее время занимают ведущее место в структуре всех эндокринопатий. Прежде всего это объясняется широкой распространенностью диффузного зоба в йододефицитных районах России. Поскольку гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в процессах потребления энергии организмом человека, в синтезе белков, опосредованно влияют на другие железы внутренней секреции, метаболизм железа не может оставаться интактным при патологии щитовидной железы [5]. Чаще зоб выявляет-

ся на фоне нормальных значений тиреоидных гормонов (эутиреоз) и несколько реже проявляется гипотиреозом. В литературе представлены различные значения границ референтных интервалов для тиреотропного гормона (ТТГ). Имеются данные о верхней границе 4 мМЕ/л, а также 3 мМЕ/л и даже 1,5 мМЕ/л [8, 10]. В частности, существуют рекомендации для интерпретации результатов исследования в зависимости от базального уровня ТТГ: ниже 0,1 мМЕ/л — гипертиреоз, от 0,3 до 3,5 мМЕ/л — эутиреоидный диапазон; от 3,5 до 10 мМЕ/л —

верхняя граничная концентрация и уровень ТТГ выше 10 мМЕ/л — манифестный гипотиреоз [2]. Однако в литературе представлены и несколько иные границы данных интервалов: ниже 0,1 мМЕ/л — гипертиреоз (при повышенных концентрациях свободного T_3 и свободного T_4); от 0,1 до 0,4 мМЕ/л — ниже нормы с необходимостью исключения гипертиреоза; от 0,4 до 5 мМЕ/л — эутиреоидный диапазон; от 5 до 10 мМЕ/л — выше нормы — может быть латентная форма гипотиреоза [3].

Цель исследования — изучение метаболизма железа у коренных жителей Горного Алтая с диффузным зобом I—II степени, проживающих в различных климатических зонах.

Материалы и методы

Проведено исследование более 90% коренных жителей нескольких сел, относящихся к монголоидной расе (теленгиты и алтай-кижи) и проживающих в условиях средовых и демографогенетических контрастов. Одно село (Балыктуюль) располагается в Улаганском районе Юго-Восточной зоны Горного Алтая на высоте 2000 м с суровыми климатическими условиями. Другие села (Кулада и Шашикман) находятся в Онгудайском районе Центральной зоны Горного Алтая на высоте 500 м с достаточно мягким климатом и нерезкими перепадами сезонных и суточных температур [6].

В высокогорье врачом-эндокринологом обследованы 484 человека (292 женщины и 192 мужчины). У 60 человек с диффузным зобом I—II степени было проведено лабораторное исследование обмена железа. Среди обследованных 80% составляли женщины, средний возраст 36 лет (от 15 до 53 лет). В низкогорье обследованием было охвачено 513 человек (194 мужчины и 319 женщин). Метаболизм железа изучен у 35 человек с диффузным зобом I—II степени. Среди обследованных 87% составляли женщины, средний возраст 38 лет (от 17 до 62 лет). Поскольку общепринятые нормы лабораторных параметров разработаны, как правило, для европейского населения, в своем исследовании мы использовали данные контрольных групп (здоровые жители), сопоставимые по полу, возрасту и этнической принадлежности (26 человек в высокогорье и 23 в низкогорье). Проведено комплексное клиническое обследование пациентов с пальпаторно-визуальной оценкой щитовидной железы (классификация ВОЗ, 1994) и стандартной методикой УЗИ. В высокогорье у пациентов с диффузным зобом I—II степени средние значения объема щитовидной железы составили $22,5 \pm 1,4$ мл и в контроле $11,2 \pm 0,8$ мл. В низкогорье у пациентов с зобом средние значения объема щитовидной железы были $25,7 \pm 2,2$ мл против $12,6 \pm 1,4$ мл контроля. Уровень ТТГ, тироксина и трийодтиронина определяли методом иммуноферментного анализа системами Вектор-Бест. Для оценки основных этапов феррокинетики были изучены следующие параметры: сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сывотки крови (ОЖСС), латентная железосвязывающая способность сывотки крови (ЛЖСС); производили расчет коэффици-

ента насыщения трансферрина (КНТ), уровня гемоглобина, количества ретикулоцитов и билирубина. Также был исследован белок лактоферрин, участвующий во внеклеточном транспорте железа и регуляции его абсорбции, и белок α_2 -фракции глобулинов — гаптоглобин, основной функцией которого является связывание свободного гемоглобина, образующегося при внутрисосудистом гемолизе в плазме. Концентрацию лактоферрина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание гаптоглобина — иммунотурбидиметрией, билирубина и железа — соответствующими биохимическими методами с использованием сертифицированных тест-систем (SpinReact, Испания). Показатели гемоглобина определяли фотометрическим гемоглобинцианидным методом, а ретикулоцитов — суправитальной покраской с бриллиантовым и крезильным синим с последующей микроскопией при увеличении $10 \cdot 90$ с масляной иммерсией. Показатели сывороточного железа и ОЖСС исследовали колориметрическим методом. Математический анализ данных проводили с использованием программы StatSoft Statistica 6.0. Параметры, приводимые в работе, имеют следующие обозначения: M — среднее, m — ошибка средней, n — объем анализируемой выборки, p — достигнутый уровень значимости. Проверку нормальности распределения признаков проводили с использованием гистограмм, критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Корреляционный анализ осуществляли с использованием Пирсона и составлением критерия корреляционной матрицы.

Результаты и их обсуждение

При анализе исследования было установлено, что среди жителей высокогорья гипотиреоз встречается реже, чем среди жителей низкогорья. В высокогорном селе Балыктуюль из обследованных 485 человек гормоны щитовидной железы были определены у 72% осмотренных жителей с диффузным зобом (355 человек). Концентрация ТТГ выше 4,0 мМЕ/л в высокогорье выявлена у 6 человек, что составило 18,6% обследованных. В низкогорных селах Кулада и Шашикман были осмотрены 513 человек, а гормоны щитовидной железы определены у 56% осмотренных с зобом I—II степени (274 человека) и концентрация ТТГ выше 4 мМЕ/л выявлена у 28,5% (табл. 1).

Для последующего анализа все обследованные лица были поделены соответственно на 3 подгруппы

Таблица 1

Распределение значений ТТГ сывотки крови у коренных жителей Горного Алтая в зависимости от условий проживания (в %)

Местность	Уровень ТТГ, мМЕ/л		
	выше 4, $n = 28$	от 2,5 до 4, $n = 27$	ниже 2,5, $n = 49$
Высокогорье	18,6*	28,5	52,9
Низкогорье	28,5*	31,0	40,5

Примечание. * — данные различия достоверны, критерий χ^2 , $t = 11,97$, $p = 0,03$.

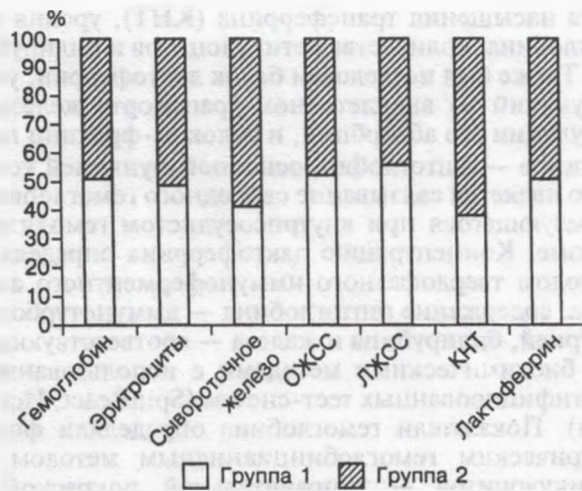


Рис. 1. Объемная нормированная диаграмма "железистого комплекса" жителей высокогорья (группы 1 и 2).

пы в зависимости от уровня ТТГ: группы 1 и 1а — жители высокогорья и низкогорья с уровнем ТТГ выше 4 мМЕ/л; группы 2 и 2а — с уровнем ТТГ от 2,5 до 4 мМЕ/л и группы 3 и 3а — жители высокогорья и низкогорья с уровнем ТТГ ниже 2,5 мМЕ/л, при этом лица со значениями ТТГ меньше 0,1 мМЕ/л из дальнейшего анализа исключались. Средние значения ТТГ в группе 1 составили ($M \pm m$): $8,15 \pm 0,84$ мМЕ/л, а в группе 1а: $9,18 \pm 2,34$ мМЕ/л. При этом уровни тироксина и трийодтиронина в изученных группах не имели отличий и находились в пределах нормы.

В ходе исследования установлено, что у жителей высокогорья с гипотиреозом (группа 1; уровень ТТГ выше 4 мМЕ/л) количество гемоглобина было достоверно ниже, чем у здоровых и лиц с уровнем ТТГ ниже 2,5 мМЕ/л (группа 3). Снижение уровня

сывороточного железа, повышение ОЖСС и вследствие этого снижение коэффициента насыщения трансферрина ниже 15–16% является обязательным диагностическим критерием железодефицитного состояния. Указанных изменений в обмене железа достаточно для установления латентного железодефицита, как предстadium железодефицитной анемии, а при выявлении уровня гемоглобина у женщин ниже 120 г/л и у мужчин ниже 130 г/л для установления истинной железодефицитной анемии [7]. По нашим данным, у жителей высокогорья в группе 1 коэффициент насыщения трансферрина был равен 14,8%, однако в группе 2 — 24,4% (рис. 1).

В группе 2 (уровень ТТГ от 2,5 до 4 мМЕ/л) выявлено значимое снижение сывороточного железа по сравнению с контролем, в группе 3 — достоверное повышение билирубина и повышение гаптоглобина по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

У жителей низкогорья с зобом (группы 1а, 2а, 3а) также установлено статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению со здоровыми. Кроме того, в группе 2а было выявлено снижение лактоферрина по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3).

При сопоставлении параметров феррокинетики в соответствующих группах изученных районов у жителей высокогорья выявлено достоверное снижение гемоглобина в группах 1 и 2 по сравнению с 1а и 2а, но в группе 3 отмечена тенденция к повышению гемоглобина по сравнению с группой 3а. В группе 1 повышен билирубин по сравнению с группой 1а. Установлено значительное снижение сывороточного железа в группе 2 по сравнению с группой 2а, но в группе 2 отмечено повышение лактоферрина по сравнению с группой 2а (рис. 2).

Таблица 2

Показатели метаболизма железа у жителей высокогорья при зобе с различным уровнем ТТГ сыворотки крови

Показатель	Здоровые (n = 26)	Группа 1 (n = 18)	Группа 2 (n = 14)	Группа 3 (n = 37)
Гемоглобин, г/л	125,7 ± 2,23*	110,0 ± 6,3***	113,0 ± 5,9	127,0 ± 4,2**
Ретикулоциты, %	0,73 ± 0,07	0,79 ± 0,10	0,83 ± 0,11	0,86 ± 0,06
Железо, мкмоль/л	17,4 ± 1,9*	14,9 ± 2,01	10,3 ± 1,24*	13,5 ± 1,28
Билирубин, мкмоль/л	5,65 ± 0,62*	7,97 ± 1,02	7,40 ± 1,16	8,57 ± 0,28*
Гаптоглобин, г/л	2,60 ± 0,15*	2,52 ± 0,19	2,49 ± 0,19	2,21 ± 0,08*
Лактоферрин, мкг/мл	1,27 ± 0,05	1,41 ± 0,15	1,44 ± 0,15	1,28 ± 0,06

Примечание. * — достоверные отличия здоровых от больных с зобом; ** — достоверные различия между пациентами с гипотиреозидным и эутиреоидным диапазонами ТТГ, $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели метаболизма железа у жителей низкогорья при зобе с различным уровнем ТТГ сыворотки крови

Показатель	Здоровые (n = 23)	Группа 1а (n = 10)	Группа 2а (n = 13)	Группа 3а (n = 12)
Гемоглобин, г/л	143,1 ± 2,4*	128,3 ± 6,2*	127,9 ± 4,5*	121,2 ± 6,2*
Ретикулоциты, %	0,52 ± 0,05	0,54 ± 0,10	0,62 ± 0,08	0,49 ± 0,06
Железо, мкмоль/л	16,9 ± 0,7	17,3 ± 2,9	17,7 ± 0,9	15,5 ± 1,7
Билирубин, мкмоль/л	6,11 ± 0,79	4,00 ± 1,11	7,05 ± 1,83	7,67 ± 1,71
Гаптоглобин, г/л	2,49 ± 0,18	2,81 ± 0,29	2,38 ± 0,18	2,10 ± 0,16
Лактоферрин, мкг/мл	1,25 ± 0,07*	0,97 ± 0,22	0,79 ± 0,09*	1,28 ± 0,27

Примечание. * — отличия статистически достоверны, критерий Стьюдента, $p < 0,05$.

Общеизвестно, что насыщение гемоглобина кислородом зависит от его парциального давления в среде. Данный недостаток в условиях высокогорья, вероятно, восполняется усилением интенсивности эритропоэза и, возможно, происходит подключение механизмов "шунтового" кроветворения [7]. Об этом свидетельствует выявленная во всех группах и контроле тенденция к большему числу ретикулоцитов у жителей высокогорья по сравнению с жителями низкогогорья. При более высоких концентрациях ТТГ (группа 1) выявлено значимое снижение гемоглобина у жителей высокогорья по сравнению с контролем. Данный факт может быть связан с дефицитом железа, так как содержание сывороточного железа у обследованных лиц несколько ниже, чем в контроле. Косвенные признаки позволяют предполагать также усиленное разрушение эритроцитов в группах 1 и 2, что подтверждается тенденцией к снижению количества зрелых эритроцитов: в контроле — $4,40 \pm 0,10 \cdot 10^{12}/л$, в группе 1 — $4,25 \pm 0,17 \cdot 10^{12}/л$ и в группе 2 — $4,14 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/л$. Также об этом свидетельствует выявленное нами повышение ретикулоцитов, билирубина, лактоферрина и снижение гаптоглобина в этих группах по сравнению с контрольной. Следует обратить внимание на тенденцию к увеличению лактоферрина в данных группах (наряду со снижением сывороточного железа). Возможно, это связано с особенностями метаболизма при хронических инфекционных заболеваниях у данных пациентов [1, 4]. Исходя из имеющихся лабораторных данных, можно предположить наличие перераспределительного механизма утилизации железа ускоренной элиминацией эритроцитов из циркуляции, однако для окончательного утверждения необходимы дополнительные исследования. Вместе с тем имеются сведения о диагностическом значении определения экспрессии лактоферрина у больных с зобом. Так, А. Kondi-Pafiti и соавт. (2000) получили данные о диагностическом значении экспрессии рецепторов к лактоферрину для морфологической идентификации природы зоба [9]. В процессе корреляционного анализа в группе 1 выявлены достоверные связи сывороточного железа с гормонами щитовидной железы (сывороточное железо и T_3 , $r = -0,74$; сывороточное железо и T_4 , $r = -0,62$; сывороточное железо и ТТГ, $r = -0,68$; $p < 0,05$). Кроме того, в этой группе уровни гемоглобина и эритроцитов имеют прямую достоверную корреляцию с концентрацией сывороточного железа, $r = 0,74$ (сывороточное железо и эритроциты) и $r = 0,62$ (сывороточное железо и гемоглобин), а также выявлена положительная корреляция между лактоферрином и ТТГ, $r = 0,64$ ($p = 0,06$).

В низкогогорье у лиц с гипотиреозом (группа 1) корреляционные связи между гормонами и сыво-

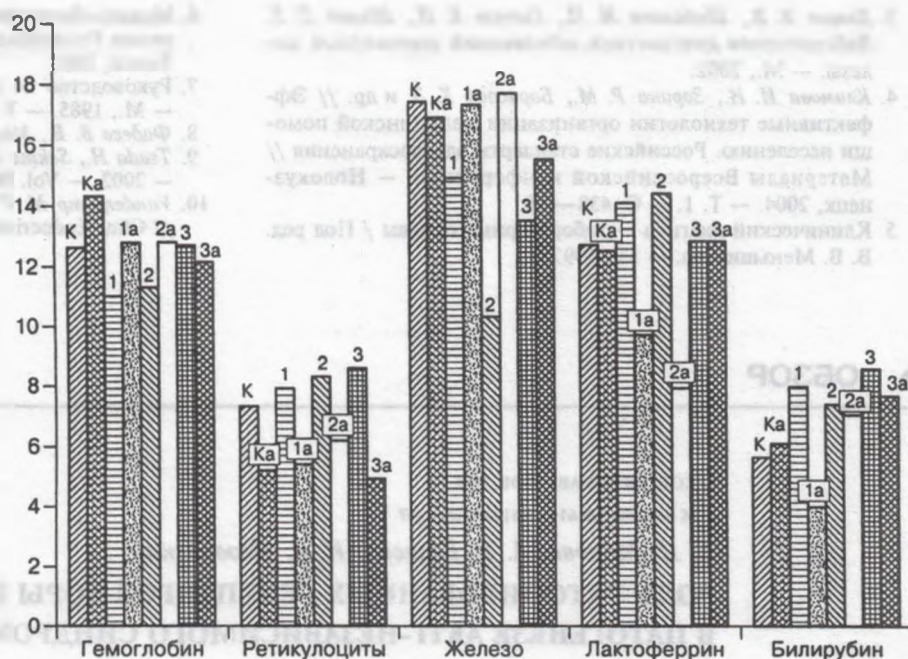


Рис. 2. Параметры железистого комплекса между сравниваемыми группами в высокогорье и низкогогорье.

1, 1a, 2, 2a, 3, 3a — сравниваемые группы, K, Ka — контрольные группы

роточным железом не обнаружены, но в группе 3a выявлена зависимость между ТТГ и ОЖСС — $r = -0,63$, а также между ЛЖСС и ТТГ — $r = -0,56$ (достоверность $p < 0,04$). Возможно, при достаточном количестве кислорода и адекватной реабсорбции железа у жителей низкогогорья для компенсации обменных процессов используется депонированное железо, поэтому концентрация сывороточного железа остается стабильной.

Выводы

1. У жителей высокогорья с диффузным зобом и гипотиреозом выявлены более низкие значения гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа, гаптоглобина и более высокие значения ретикулоцитов, билирубина и лактоферрина по сравнению со здоровыми лицами. Это может носить адаптационный характер для более рационального использования кислорода организмом.

2. В высокогорье установлены отрицательные корреляции сывороточного железа с концентрацией ТТГ и уровнем гормонов щитовидной железы и лактоферрином.

3. Жители низкогогорья с гипотиреозидным зобом не имеют особых отличий в показателях метаболизма железа от пациентов с эутиреоидным зобом и здоровых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аппельганс Т. В., Маклакова Т. П., Климова И. И. // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты: Материалы Всероссийской конф. — Новосибирск, 2004. — С. 100.
2. Дедов И. И., Трошин Е. А., Юшков П. В., Александрова Г. Ф. Диагностика и лечение диффузного зоба. — М., 2001.

3. Долгов В. В., Шабалова И. П., Гитель Е. П., Шилин Д. Е. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 2002.
4. Климова И. И., Зорина Р. М., Борисова К. З. и др. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты здравоохранения // Материалы Всероссийской конференции. — Новокузнецк, 2004. — Т. 1. — С. 438—440.
5. Клинический диагноз — лабораторные основы / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1997.
6. Медико-биологические последствия техногенного загрязнения Республики Алтай / Под ред. Н. Н. Ильинских. — Томск, 2003.
7. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. — М., 1985. — Т. 1.
8. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. — М., 2004.
9. Tsuda H., Sekine K., Fujita K., Ligo M. // Biochem. Cell. Biol. — 2002. — Vol. 80, N 1. — P. 131—136.
10. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55—68.

Поступила 26.01.07

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-092:612.451.014.467

Е. И. Марова, А. В. Беляева, И. А. Иловайская

РОЛЬ ЭКТОПИРОВАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО СИНДРОМА КУШИНГА

ГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

АКТГ-независимый синдром Кушинга может выявляться при односторонней доброкачественной или злокачественной опухоли коры надпочечника, при двусторонней крупноузловой либо двусторонней мелкоузловой гиперплазии надпочечников. Механизмы гиперпродукции кортизола корой надпочечников в отсутствие стимулирующего действия АКТГ до конца неясны. Ранее предполагалось, что причиной гиперкортизолемии в этих случаях является приобретение корой надпочечников автономности от АКТГ, однако этот механизм доказан только для мелкоузловой гиперплазии надпочечников, при которой вследствие мутации клетки коры надпочечников постоянно находятся в активном состоянии вне зависимости от регулирующего действия АКТГ.

Оказалось, что причиной гиперкортизолемии может быть появление на поверхности клеток коры надпочечника одного или нескольких рецепторов, нехарактерных для данного вида ткани (так называемых эктопированных, например, β -адренорецепторов, рецепторов к ЛГ и т. п.) или аномальных рецепторов (присущих для данной ткани, но обычно мало участвующих в ее функции). Связывание эндогенного лиганда с соответствующим эктопированным рецептором приводит к запуску внутриклеточных каскадов стероидогенеза и чрезмерной, независимой от АКТГ, функциональной активности клеток коры надпочечников. Повышенная функция клеток коры надпочечников чаще всего проявляется гиперкортизолемией и/или гиперандрогенемией с развитием явного или латентного/субклинического синдрома Кушинга. Имеются данные о том, что эктопированные рецепторы запускают и пролиферативные процессы, приводящие к формированию двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников, аденомы и редко карциномы надпочечника [26].

В большинстве случаев клинические проявления синдрома Кушинга, вызванного патологией рецепторов, не имеют каких-либо характерных особенностей, по которым его можно заподозрить. При этом заболевание может протекать как в тяжелой [2, 10, 29], так и в субклинической/латентной форме [7, 14, 27, 46]. Выявить причину гиперкортицизма можно при проведении специальных проб и/или при изучении ткани удаленного надпочечника культуральными, иммуногистохимическими, молекулярно-генетическими методами. Открытие нового патогенетического механизма гиперкортицизма представляет несомненный научный интерес.

В настоящее время известно, что один или несколько эктопированных или аномальных рецепторов коры надпочечников обнаружены в подавляющем большинстве случаев крупноузловой двусторонней гиперплазии надпочечников и примерно в 1/3 случаев односторонней кортикостеромы.

Физиологические рецепторы коры надпочечников и их роль в регуляции стероидогенеза в надпочечниках

В физиологических условиях в клетках коры надпочечников АКТГ связывается с G-протеинсопряженным мембранным рецептором меланокортина 2-го типа и вызывает короткий (быстрый) и пролонгированный (хронический) специфические ответы. Активация внутриклеточного каскада аденилатциклазы/цАМФ/цАМФ-зависимая протеинкиназа приводит к фосфорилированию протеинов, которые регулируют ранние и поздние этапы стероидогенеза. Короткий ответ на связывание АКТГ со своим рецептором развивается в течение нескольких минут и заключается в запуске синтеза кортизола из свободного холестерина. Пролонгированный ответ формируется в течение нескольких часов и включает в себя регуляцию транскрипции большинства генов, кодирующих стероидогенные ферменты.

В настоящее время известно, что выработка кортикостероидов модулируется не только АКТГ, но и многими системными гормонами, локальными пептидными гормонами, нейротрансмиттерами, ионами и цитокинами. Например, *in vitro* антидиуретический гормон (АДГ) значительно стимулирует выработку альдостерона (250%) и кортизола (60—260%) через V1-АДГ-рецепторы, которые обнаружены у человека преимущественно в сетчатой и в меньшей степени в клубочковой и пучковой зонах коры надпочечников [3]. V2-АДГ-рецепторы также обнаружены в коре надпочечников человека, однако их стимуляция десмопрессином не приводит к повышению синтеза кортизола [3]. V3-АДГ-рецепторы обнаружены в хромаффинных (но не адреналокортикальных) клетках, и АДГ может вызывать выброс катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Таким образом, АДГ способен напрямую участвовать в регуляции выработки кортикостероидов (хотя и не существует клинических данных о снижении уровня кортикостероидов при несахарном диабете) [31].

Описан целый ряд клинических случаев АКТГ-независимого синдрома Кушинга, связанного с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников или односторонней аденомой надпочечника, при котором выявлено повышение уровня кортизола после введения пациенту препаратов лизин- или аргинин-вазопрессина [36, 45]. Следует отметить, что у пациентов с отчетливой реакцией на экзогенно введенный АДГ не у всех повышался уровень кортизола после водной нагрузки, что в таких случаях ставит под сомнение роль физиологических колебаний вазопрессина в качестве основной причины синдрома Кушинга [26].

Катехоламины регулируют секрецию кортизола и альдостерона у многих животных через β_1 -адренергические рецепторы, од-

нако эти рецепторы не были обнаружены в коре надпочечников человека [26].

Нейротрансмиттер серотонин также может принимать участие в контроле над надпочечниковым стероидогенезом. Было показано *in vitro*, что серотонин оказывает влияние на секрецию кортизола и альдостерона: прямое стимулирующее действие на кору надпочечников через присутствующие там 5-HT₄-рецепторы, а также косвенное за счет усиления надпочечникового кровотока [28]. У здоровых людей *in vivo* в ответ на прием агонистов 5-HT₄-серотониновых рецепторов цисаприда и закоприда отмечается некоторое повышение секреции альдостерона (не кортизола). Нельзя исключить и паракринный механизм действия серотонина, так как секретирующие его тучные клетки обнаружены в ткани коры надпочечника.

Например, описано несколько пациентов с гиперкортицизмом, у которых отмечено повышение концентрации кортизола в ответ на прием агонистов 5-HT₄-серотониновых рецепторов цисаприда и закоприда [10, 29]. По всей видимости, у этих пациентов имела гиперэкспрессия аутопных 5-HT₄-рецепторов с нарушением (повышением) их функции, однако полного анализа рецепторов на биохимическом и генетическом уровнях не проводилось [6].

Подтверждено наличие на клетках коры надпочечников рецепторов к вазоинтестинальному пептиду (ВИП), ангиотензину II, лептину, также описан ряд эффектов этих субстанций, которые могут иметь место в регуляции функционирования коры надпочечников у здорового человека [26, 37].

Таким образом, на плазматической мембране клеток коры надпочечников в норме присутствуют рецепторы, отличные от рецепторов АКТГ, активация которых так или иначе связана со стероидогенезом. Вклад функционирования этих рецепторов в общее количество стероидов, синтезируемых в коре надпочечников здорового человека, невелик, но патологические изменения в этой системе могут приводить к постоянной или интермиттирующей гиперсекреции гормонов.

Эктопированные рецепторы клеток коры надпочечников и их роль в стероидогенезе

В 1971 г. впервые Р. Ней и соавт. предположили, что в стимуляции секреции кортизола в определенных ситуациях могут участвовать эктопированные мембранные рецепторы, т. е. рецепторы, присутствие которых нехарактерно для нормальных клеток коры надпочечника. Исследователи в экспериментах с клеточными культурами обнаружили, что продукция аденилатциклазы (основного медиатора эффектов АКТГ) клетками нормальной коры надпочечника крысы стимулировалась только АКТГ, в то время как в культуре клеток кортикобластомы крысы секреция аденилатциклазы повышалась в ответ на введение не АКТГ, а других гормонов: адреналина, норадреналина, тиреотропного гормона (ТТГ) [42]. Концепция эктопированных гормональных рецепторов подтверждалась дальнейшими экспериментами, проводимыми *in vitro*. Стимулирующее влияние катехоламинов на секрецию кортизола было обусловлено наличием на мембранах клеток кортикобластомы высокоаффинных функционально-активных β-адренергических рецепторов, не обнаруженных на мембранах клеток нормальной коры надпочечника [47]. Стимулирующий эффект отмечался также при введении β-адренергических агонистов. В ходе последующих исследований было показано, что продукция аденилатциклазы может повышаться также в ответ на стимуляцию гонадотропинами, простагландином E₁ и не зависит от инсулина, глюкогона, вазопрессина, паратормона и кальцитонина.

В 1987 г. впервые описан клинический случай АКТГ-независимого синдрома Кушинга, когда при обследовании *in vivo* было заподозрено наличие эктопированных рецепторов [20]. У 41-летнего мужчины имела односторонняя опухоль коры надпочечника и клинические проявления гиперкортицизма. Содержание кортизола в крови утром натощак было постоянно низким, но значительно повышалось после еды, при этом уровень АКТГ все время был подавлен [20]. После адреналэктомии в клетках этой опухоли были обнаружены эктопированные рецепторы к желудочному ингибиторному пептиду (ЖИП), активирующие синтез аденилатциклазы и таким образом запускающие надпочечниковый стероидогенез.

У пациентов с клиническими проявлениями гиперкортицизма и повышением уровня кортизола в крови и моче на фоне подавленного уровня АКТГ наличие патологической стимуляции надпочечников подтверждалось:

1) положительной корреляцией уровня кортизола и соответствующего лиганда, активирующего эктопированный рецептор;

2) повышением уровня кортизола при проведении фармакологических проб;

3) накоплением меченого лиганда (например, ¹²⁵I-ЖИП) в проекции надпочечников

В дальнейшем при проведении прицельных исследований различных случаев АКТГ-независимого гиперкортицизма, вызванного опухолью или двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечника, на мембранах функционально-активных клеток коры надпочечника были обнаружены *in vivo* и/или *in vitro*, помимо рецепторов к ЖИП, эктопированные рецепторы к ЛГ/ХГ, ТТГ, эстрогенам, интерлейкину-1; β-адренорецепторы, рецепторы I-го типа к ангиотензину II (РАТ₁) [5, 10, 12, 16, 27, 33, 36, 39, 44, 46].

Большинство описанных эктопированных или избыточно экспрессированных рецепторов, определяющихся в ткани коры надпочечника, относятся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком. Исследование вторичных мессенджеров показало [9, 41], что связывание рецептора АКТГ или другого, эктопированного, сопряженного с G-белком, с лигандом активирует аденилатциклазу, приводит к повышению внутриклеточного цАМФ и в дальнейшем запускается каскад стероидогенеза, не зависимо от происхождения первичного стимула. Было обнаружено, что несколько различных эктопированных рецепторов могут присутствовать на одной и той же клетке [19, 34, 35], но одновременная активация рецепторов не приводит к синергическому увеличению продукции кортизола [9]. Это тоже косвенно подтверждает, что активация различных рецепторов реализуется через один и тот же внутриклеточный — аденилатциклазный — механизм.

Неясным остается внутриклеточный механизм запуска синтеза кортикостероидов при наличии эктопированных рецепторов других классов, например рецептора к интерлейкину-1, сопряженного с тирозинкиназой, или ядерных рецепторов эстрогенов.

Наиболее часто обнаруживаемым эктопированным рецептором в клетках коры надпочечников является рецептор к ЖИП. Этот рецептор обнаружен в большинстве случаев двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников, но достаточно редко встречается при односторонней аденоме [1, 2, 4, 5, 19, 21, 26, 39, 40, 46]. ЖИП вырабатывается К-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишок. Его физиологической функцией является подавление сократительной и секреторной функции желудка, а также усиление стимулирующего эффекта глюкозы на β-клетки островков Лангерганса. Рецепторы к ЖИП у здорового человека присутствуют во многих тканях организма, но не в надпочечниках [19, 26]. Физиологический выброс ЖИП происходит после перорального приема пищи, но независим от повышения уровня глюкозы в крови, например при внутривенном введении глюкозы. Если неизмененный рецептор к ЖИП присутствует в клетках надпочечника, прием пищи через выброс ЖИП и активацию его рецептора стимулирует надпочечниковый стероидогенез.

Отличительными гормональными особенностями ЖИП-зависимого синдрома гиперкортицизма в таком случае будут: 1) низкий уровень АКТГ в течение суток; 2) повышенная суточная экскреция свободного кортизола с мочой; 3) нормальная или низкая концентрация кортизола натощак; 4) стремительное повышение содержания кортизола после перорального приема пищи, но не после внутривенного введения глюкозы; 5) прямая корреляция уровней кортизола плазмы и ЖИП; 6) предотвращение повышения содержания кортизола введением ингибитора ЖИП — аналога соматостатина октреотида. На этих особенностях основана методика *in vivo* диагностики эктопированных рецепторов ЖИП, включающая различные фармакодинамические тесты. Экзогенное введение препаратов ЖИП данным больным повышает у них уровень кортизола, чего не наблюдается у здоровых людей и при других формах АКТГ-независимого синдрома Кушинга [19]. Уменьшение уровня ЖИП в организме, например при длительном голодании, может привести к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности из-за подавления секреции АКТГ гипофизом предшествующей гиперкортизолиемией [2, 19, 40]. Интересно, что в имеющихся публикациях, описывающих ЖИП-зависимый гиперкортицизм, не отмечено связи выраженности клинических проявлений синдрома Кушинга (уровня АД, изменений самочувствия) со временем приема пищи при обычном режиме питания [39].

Несмотря на то что в подавляющем большинстве описанных случаев кортизол является основным стероидом, секретируемым в ответ на стимуляцию эктопированного рецептора, иногда

присутствие эктопированного рецептора приводит к неадекватной секреции не одного, а нескольких стероидных гормонов. Например, описан случай двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников сочетающейся с гиперандрогенией и субклиническим гиперкортицизмом. О гиперкортицизме свидетельствовали только повышенный уровень суточной экскреции свободного кортизола с мочой и нарушение ритма секреции кортизола, в то же время уровень АКТГ был в пределах нормы, проба с дексаметазоном и тест с десмопрессином были также положительными [46]. При дальнейшем обследовании выявлено повышение уровня кортизола и надпочечниковых андрогенов после приема пищи, блокируемое приемом октреотида, а при гистологическом и генетическом исследовании удаленных надпочечников подтверждена экспрессия рецепторов ЖИП в коре надпочечников, стимулирующая в большей степени выработку ДГЭА и в меньшей степени — кортизола.

Высокий уровень кортизола натощак не исключает наличия эктопированных рецепторов ЖИП, так как в клетках надпочечников может одновременно экспрессироваться несколько типов патологических рецепторов [19, 26, 34, 35, 37], поэтому всем больным проводятся тесты для исключения влияния всех возможных эктопированных рецепторов.

Другим обнаруживаемым *in vivo* и *in vitro* эктопированным рецептором является рецептор к ЛГ (преимущественно у женщин). Экспрессия этих рецепторов в коре надпочечников сопровождается развитием гиперкортицизма и/или гиперандрогенией во время беременности (когда существенно повышено содержание хорионического гонадотропина) и в постменопаузе (когда существенно повышено содержание ЛГ) [32, 48]. Для таких случаев гиперкортицизма характерны следующие клинико-гормональные особенности: 1) развитие полной или частичной клинической картины гиперкортицизма (повышение массы тела с характерным распределением, артериальная гипертензия, багровые стрии и т. д.) во время каждой беременности; 2) нормализация состояния после родоразрешения сразу или (в редких случаях) в течение нескольких месяцев послеродового периода; 3) развитие синдрома гиперкортицизма у пациентки в постменопаузальном периоде. Нормальное содержание кортизола у женщины в течение обычного менструального цикла не повреждает фертильность, хотя наступление и вынашивание беременности на фоне гиперкортицизма встречаются нечасто, вероятно, только при субклинических или легких формах.

β -Адренорецепторы также могут принимать участие в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Описано достаточное количество случаев, когда при исследованиях *in vitro* были обнаружены β -адренорецепторы в ткани опухоли надпочечника [22, 23, 30, 33], и известно всего лишь несколько клинических случаев, когда эти рецепторы были выявлены *in vivo* [27, 33]. У этих пациентов повышение продукции и секреции кортизола и альдостерона на фоне подавленного уровня АКТГ отмечалось после повышения уровня эндогенных катехоламинов — изменения положения тела, при инсулиновой гипогликемии, индуцированном стрессе и др. В таких случаях в коре надпочечников были обнаружены эктопированные β -адренорецепторы как 1-го, так и 2-го типа.

Кроме этого, описаны несколько случаев так называемого стероидзависимого гиперкортицизма. Например, у 33-летней женщины были выявлены транзиторные и обратимые клинико-гормональные признаки АКТГ-независимого гиперкортицизма в течение 3 беременностей и приема пероральных контрацептивов [11]. Помимо этого, у нее отмечалась парадоксальная реакция на пероральный прием дексаметазона. Гистологическое исследование после двусторонней адреналэктомии показало, что у женщины была узловая гиперплазия надпочечников (без признаков комплекса Карней) с признаками атрофии коры надпочечника между узловыми образованиями, и эстрадиол в дозозависимой манере стимулировал продукцию кортизола адренокортикальными клетками. У ряда пациентов с гиперкортицизмом (в том числе и синдромом Кушинга во время беременности) зафиксировано парадоксальное повышение секреции кортизола в ходе малого и большого дексаметазонового теста. Иммуногистохимическое исследование ткани надпочечника у некоторых пациентов продемонстрировало высокую экспрессию глюкокортикоидных рецепторов — гораздо более значимую по сравнению с тканью коры надпочечника здоровых людей [13].

Определение вида рецептора с помощью функциональных тестов

Клиническое обследование для точного определения типа эктопированных и гиперфункционирующих эктопных рецепто-

ров целесообразно проводить у всех пациентов с объемными образованиями одного или двух надпочечников более 3 см и низким содержанием АКТГ [12, 25, 26].

Группой исследователей из Центрального госпиталя Монреальского университета предложен следующий алгоритм обследования таких пациентов [26]: на I этапе в течение 3 дней проводится ряд тестов, каждый из которых ориентирован на выявление взаимосвязи определенной группы рецепторов — изменение секреторной активности коры надпочечников. В случае, если тест оказывается положительным, он повторяется вновь для подтверждения ответа, после чего проводится II этап исследования, направленный на выявление конкретного рецептора из данной группы.

Этот алгоритм используется в большинстве зарубежных исследований и позволяет выявить *in vivo* наличие уже известных эктопированных рецепторов, определенных *in vitro* при предшествующих исследованиях.

Протокол включает многократные исследования уровней гормонов (АКТГ, кортизола, других стероидов) с интервалом 30–60 мин в течение 2–3 ч до и после каждой пробы. Тесты выполняются в течение нескольких дней, когда необходимо соблюдение таких условий, как отсутствие приемов пищи в ночные часы и горизонтальное положение тела не менее 1 ч после пробуждения.

I этап

1–2-й день:

1. Тест с изменением положения тела (ортостатическая проба). 2 ч пациент лежит в горизонтальном положении, а затем 2 ч ходит. В ходе этого теста стимулируется синтез ангиотензина II, вазопрессина, катехоламинов и предсердного натрийуретического пептида, повышение стероидогенеза свидетельствует о возможном наличии этих рецепторов.

2. Обычный прием пищи (тест со смешанным приемом пищи) — для исследования эктопированных рецепторов, реагирующих на гастроинтестинальные пептиды.

3. Тест с коротким АКТГ 1–24 (внутривенным введением 250 мкг АКТГ 1–24), подтверждающий активность стероидогенеза в надпочечниках.

2-й день:

1. Тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном — ГнРГ (внутривенное введение 100 мкг). Тест для исследования модулирующего влияния на секрецию кортизола и других стероидов ГнРГ, ЛГ/ХГ и ФСГ.

2. Тест с тиротропин-рилизинг-гормоном — ТРГ (внутривенное болюсное введение 200 мкг через 3 ч после предыдущего теста) для определения присутствия эктопированных рецепторов к ТРГ, ТТГ, пролактину (ПРЛ).

3-й день:

1. Тест с глюкагоном (внутривенное введение 1 мг).

2. Тест с аргинин-вазопрессином (внутримышечное введение 10 МЕ через 3 ч после предыдущего теста).

3. Тест с агонистом серотониновых 5-HT-рецепторов (пероральный прием цисаприда 10 мг или метоклопрамида 10 мг) через 3 ч после предыдущего теста.

Трактовка результатов происходит следующим образом [26]: изменение концентрации кортизола или других исследуемых стероидов не более чем на 25% от исходного уровня — нет ответа; на 25–49% от исходного уровня — частичный ответ; на 50% и более — адекватный положительный ответ. Если есть подозрения, что пролонгированный ответ, полученный в ходе одного из тестов, оказывает влияние на результат другой пробы, то оба теста необходимо повторить по отдельности.

II этап

Ортостатическая проба может быть положительной при наличии рецепторов к вазопрессину, β -адренорецепторов, рецепторов к предсердному натрийуретическому пептиду и рАТ₁. Если стимуляция секреции кортизола отмечалась после перемены положения тела из горизонтального в вертикальное, то должен быть также и обратный эффект, т. е. снижение секреции кортизола после перехода тела из активного вертикального в горизонтальное положение, что подтверждает положительный результат ортостатической пробы.

Активация рецепторов вазопрессина подтверждается снижением содержания кортизола после водной нагрузки (пациент должен выпить воды из расчета 20 мл на 1 кг массы тела за 30 мин) и повышением — после последующего введения экзо-

генного вазопрессина или солевого раствора, повышающего выработку эндогенного вазопрессина (3% раствор NaCl внутривенно из расчета 0,1 мл/кг/мин в течение 120 мин). Если результаты проб свидетельствуют об участии вазопрессина, то для дифференцировки подтипа рецептора возможно проведение теста с подкожным введением десмопрессина, который избирательно активирует V2-АДГ-рецепторы. Однако положительный ответ на эти пробы, ориентированные на выявление атипичных рецепторов вазопрессина, не всегда является прямым доказательством того, что вазопрессин является непосредственным регулятором стероидогенеза [18]. У одного из пациентов с положительной ортостатической пробой и адекватной реакцией на экзогенное введение АДГ не наблюдалось реакции на водную нагрузку, и впоследствии у него были выявлены эктопированные β -адренорецепторы [26]. Фармакологические дозы АДГ вызвали выброс катехоламинов [16], чем и объяснялась реакция на экзогенный вазопрессин.

Присутствие эктопированных β -адренорецепторов будет подтверждаться повышением содержания кортизола после инсулиновой гипогликемии и введения агониста β -адренергических рецепторов изопроterenолом, а также снижением содержания кортизола после приема β -блокаторов.

При наличии АТ₁-рецепторов ответ на изменение положения тела будет ингибироваться предварительным приемом блокаторов АТ₁ (лозартан, валсартан), и концентрация кортизола будет повышаться после непосредственного введения ангиотензина II.

Если был положительным тест со смешанной пищей, отдельно оценивают эффект приема белков, жиров и углеводов на уровень кортизола. Пациент последовательно с 3-часовым интервалом принимает перорально 75 г глюкозы, изокалорийную белковую пищу и пищу, обогащенную жирами. Кроме того, проводят тест с пероральным приемом глюкозы после предварительного подкожного введения октреотида и оценивают изменения секреции кортизола после внутривенного введения глюкозы. О вовлечении ЖИП в регуляцию секреции кортизола будут свидетельствовать: повышение продукции кортизола после перорального приема глюкозы, ингибируемое предшествующим подкожным введением октреотида 100 мкг, и отсутствие реакции на внутривенное введение глюкозы. Подтвердить *in vivo* присутствие эктопированных рецепторов к ЖИП может накопление меченного ¹²⁵I-ЖИП в проекции надпочечников при проведении скинтиграфии. Кроме того, можно провести исследование концентрации кортизола на фоне внутривенного введения ЖИП.

Если положительной была проба с введением ГнРГ, необходимо проводить последовательные тесты для определения в ткани надпочечников рецепторов к гонадотропинам или непосредственно к ГнРГ. В разные дни проводятся отдельные тесты с ХГ (10 000 Ед внутримышечно), рекомбинантными ЛГ (300 Ед внутривенно) и ФСГ (150–300 Ед внутримышечно). Наличие в ткани коры надпочечника эктопированных рецепторов к какому-либо из гонадотропинов будет проявляться повышением уровня кортизола после введения соответствующего препарата. Введение агониста ГнРГ длительного действия приведет в первые несколько дней к стимуляции секреции гонадотропинов с повышением секреции кортизола, однако через 7–10 дней произойдет подавление секреции гонадотропинов. В случае наличия эктопированных рецепторов к гонадотропинам будет наблюдаться и нормализация продукции кортизола. Если синтез кортизола на фоне подавленной агонистами ГнРГ секреции гонадотропинов не снижается, наиболее вероятно наличие эктопированных рецепторов ГнРГ.

Если была положительной проба с введением ТРГ, проводят тест с приемом тиреоидных гормонов. Прием левотироксина и/или трийодтиронина приведет к подавлению синтеза ТТГ и ТРГ в гипофизе/гипоталамусе и к соответствующему снижению содержания кортизола, если именно эти рецепторы запускают стероидогенез в клетках коры надпочечников. Для дифференциальной диагностики рецепторов ТРГ и ТТГ используется тест с введением ТТГ. Поскольку ТРГ стимулирует выработку ПРЛ гипофизом, то теоретически при наличии эктопированных рецепторов к ПРЛ уровень кортизола также будет повышаться после введения ТРГ, хотя еще нет ни одного соответствующего клинического описания. Для подтверждения или исключения наличия эктопированных рецепторов к ПРЛ проводятся тесты с агонистами и антагонистами дофаминовых рецепторов (например, с бромокриптином и хлорпромазином).

В настоящее время имеются только *in vitro* исследования, подтверждающие изменение активности аденилатциклазы в ответ

на глюкагон в клетках кортизолсекретирующей аденомы. Несмотря на отсутствие таких клинических случаев, целесообразно проводить тест с 1 мг глюкагона и в случае положительного ответа повторно проводить тесты с инсулинизированной гипогликемией, голоданием, пероральным приемом глюкозы для оценки корреляции уровня кортизола и эндогенного глюкагона.

Описанный протокол не включает в себя исследование многих других рецепторов, сопряженных с G-белком, таких как рецепторы к ПТГ, кальцитонину, ацетилхолину, дофамину, опиатам, простагландинам и др. Роль этих и других рецепторов, являющихся потенциальными кандидатами в эктопированные рецепторы коры надпочечников, возможно, будет оценена в будущем.

Независимо от результатов *in vivo* тестирования, при выборе хирургической тактики лечения АКГГ-независимого синдрома гиперкортицизма необходимо изучать культуры клеток удаленной ткани (например, с помощью культивирования на жидких средах) [26]. Это поможет подтвердить наличие уже известных или обнаружить новые эктопированные или аномальные рецепторы, участвующие в патогенезе гиперпродукции того или иного гормона. Для этого определяют содержание соответствующих гормонов — кортизола, андрогенов во время различных тестов с добавлением агонистов и/или антагонистов исследуемых рецепторов; используют иммуногистохимические методы, количественный ПЦР-анализ.

Механизмы возникновения эктопированных и аномальных рецепторов

Существует несколько теорий патогенеза рецепторзависимого синдрома гиперкортицизма, суть которых сводится к возникновению генетических мутаций и нарушению регуляции экспрессии генов [26]. Причиной возникновения гиперэкспрессии аутопных рецепторов может быть точечная мутация, активирующая промотерный регион [1, 4, 17]. Активный промотер повышает транскрипцию гена, обычно молчащего или слабо экспрессирующегося в коре надпочечника [10, 12]. Реализация такого механизма приводит к появлению на мембране аденоцитов рецепторов, свойственных для других тканей, или избыточному количеству «редких» рецепторов, например серотонина. У ряда пациентов с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников и цисапридчувствительным стероидогенезом было выявлено повышение (в 3–16 раз) экспрессии нативных серотониновых рецепторов [10]. В то же время у двух пациентов в том же исследовании количество рецепторов оказалось таким же, как и у здоровых людей, в связи с чем было выдвинуто предположение о наличии неизученных изоформ 5-HT₄ или соматических активирующих мутаций данного рецептора [10]. Таким образом, мутации гена рецептора, приводящие к его конституциональной активации, также являются возможным механизмом рецепторзависимого гиперкортицизма.

Другой механизм появления эктопированных рецепторов может быть связан с повреждением трансфакторов, их коактиваторов и корепрессоров, влияющих на активность генов соответствующих рецепторов [17]. Повреждением общего для нескольких G-белоксопосредованных рецепторов трансфактора может быть объяснено наличие более чем одного подтипа эктопированных рецепторов у одного пациента. Например, в функции промотерного региона ЖИП-рецептора участвуют факторы транскрипции Sp1 и Sp3. У больных с ЖИП-зависимым гиперкортицизмом анализ последовательности ДНК и проведение полуквантитативной ПЦР выявили повышенную экспрессию и его регулятора [4].

Интересно отметить, что нарушения транскрипционного фактора группы Sp были выявлены также у нескольких больных с не ЖИП-зависимым синдромом Кушинга и АКГГ-зависимым гиперкортицизмом [4].

Специфическую гиперэкспрессию и других белков — белка 7B2 и белка 2WNT1-индуцируемого сигнального пути, вызванную соответствующей мутацией, доказали в другом исследовании [9]. Было выявлено повреждение генов у 75% больных с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников: 82 гена, среди которых регуляторы транскрипции, ремоделирования хроматина, клеточного цикла и адгезии, подверглись активирующей мутации и 31 — супрессирующей (гены, отвечающие за иммунный ответ и сигнальные молекулы инсулина).

В рамках данных предположений поражение обоих надпочечников объясняется возникновением мутации на очень ранних этапах эмбриогенеза. Остается не до конца ясным, почему дебют заболевания — синдрома Иценко—Кушинга редко быва-

ет в молодом возрасте, даже при двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечков. Например, у двух родственников (мать и сын) с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников и ЖИП-зависимым синдромом Кушинга (аномалия транскрипционного фактора группы Sp) дебют заболевания был выявлен в зрелом возрасте и пубертате соответственно, несмотря на очевидное существование генетического дефекта с рождения [4]. Почему мутация, возникшая столь рано и присутствующая в большинстве клеток коры надпочечников, долго не проявляет себя, и какие факторы способствуют развитию заболевания? У изученных пациентов с ЖИП-зависимым синдромом Кушинга (как с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников, так и с односторонней аденомой) была выявлена низкая экспрессия мРНК-белков стероидогенеза, что может объяснить относительно доброкачественное, субклиническое течение заболевания. При этом степень экспрессии белков стероидогенеза не коррелировала с экспрессией рецептора ЖИП. Возможно, активация ЖИП-рецепторов в большей степени сопряжена с пролиферативной стимуляцией, чем со стероидогенезом [1], так как есть данные о том, что даже на ранних стадиях гиперплазии надпочечников регистрируется повышение экспрессии рецепторов к ЖИП [39].

Существует также предположение, что извращенная экспрессия рецепторов возникает не в связи с мутациями, а от чрезмерной патологической стимуляции молчащего в норме гена. Например, было показано, что повышенные концентрации АКТГ при центральной форме гиперкортицизма могут стимулировать эктопированную экспрессию рецепторов к ЖИП в клетках коры надпочечников [44]. Однако при прицельном исследовании ткани коры надпочечников 7 других пациентов с болезнью Кушинга центрального генеза, гиперэкспрессии рецепторов ЖИП в ткани надпочечников не выявлено [2].

Таким образом, вопрос о патогенезе гиперэкспрессии аутопных рецепторов и появлении эктопированных в ткани надпочечника в настоящее время остается открытым. Возможно, что у этого заболевания имеется несколько причин возникновения.

Лечение

Выявление нового этиологического фактора синдрома АКТГ-независимого гиперкортицизма дало возможность предпринять попытки поиска новых видов медикаментозного лечения этих пациентов. Возможны 2 принципиальные стратегии в выборе препарата: 1) подавление продукции самого эндогенного лиганда; 2) инактивация патологических рецепторов [43]. В таблице представлены описанные в литературе лекарственные средства, которые использовались для снижения уровня кортизола в рецепторзависимых случаях синдрома Кушинга.

Наибольшее количество данных накоплено по лечению ЖИП-зависимого синдрома Кушинга, как наиболее частой формы гиперкортицизма, контролируемого эктопированными рецепторами [5, 7, 17, 39, 40, 43, 44, 46]. Большинство исследователей использовали аналоги соматостатина (октреотид), учитывая, что соматостатиновые рецепторы находятся на К-клетках и их активация подавляет выработку ЖИП. Прием октреотида в дозе до 100 мкг 3 раза в день сопровождался выраженным клинико-гормональным улучшением в виде регресса клинической симптоматики и снижения уровня кортизола в крови и моче, который, однако, не достиг нормальных значений. Более того, положительный эффект наблюдался только в течение первых нескольких месяцев лечения, а в дальнейшем развивался

эффект ускользания выработки ЖИП из-под контроля аналогов соматостатина. Возможной причиной является подавление соматостатиновых рецепторов в ЖИП-продуцирующих клетках [43].

У пациента с катехоламинзависимым синдромом Кушинга и двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников описан положительный опыт лечения β -блокаторами [23]. На протяжении месячного лечения пропранололом в дозе до 320 мг/сут уровень суточной экскреции свободного кортизола снизился с 983—2736 до 612—1173 нмоль/л, что тем не менее превышало нормальные значения. После оперативного удаления одного из надпочечников и возобновления приема пропранолола в значительно меньших дозах (20 мг/сут) уровень кортизолемии полностью нормализовался, а повышение дозы пропранолола приводило к развитию надпочечниковой недостаточности. Длительность наблюдения за этим пациентом составила 3 года, в течение всего времени его состояние оставалось стабильным, рецидива синдрома Кушинга не было. Интересно, что размер второго надпочечника за это время не уменьшился, авторы предположили, что для этого необходимо более полное подавление β -адренорецепторов.

Синдром Кушинга, связанный с эктопическими рецепторами ЛГ/ХГ, достаточно эффективно поддается медикаментозному лечению аналогами ГнРГ, приводящими к истощению гипофиза и снижению уровня ЛГ. У пациентки с ЛГ/ХГ-зависимым синдромом Иценко—Кушинга и двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников длительное введение пролонгированного агониста ГнРГ (лепрелида ацетата в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 4 нед) позволило нормализовать и адекватно контролировать уровень кортизола в течение 2 лет [24]. Это лечение позволило пациентке избежать удаления надпочечников. Пролонгированные агонисты ГнРГ (в данном случае — лепрелида ацетат) в первую неделю приема стимулируют выброс гонадотропинов, а затем наступает подавление эндогенной продукции ЛГ, что и привело к снижению уровня кортизола у данной больной. Отсутствие развития надпочечниковой недостаточности авторы объясняют поддержанием базальной продукции кортизола серотонином, поскольку у больной наличие эктопированных рецепторов к ГнРГ сочеталось с аномальной экспрессией 5-HT₄-рецепторов. За время наблюдения размеры узлов надпочечников не уменьшились, авторы предполагают, что либо пролиферативные стимулы запускались с серотониновых рецепторов, либо злообразование не было связано с активацией эктопированных или аномальных рецепторов [24].

У пациента с вазопрессинзависимым синдромом Кушинга и двусторонними крупными узлами надпочечников уровень свободного кортизола мочи снижался после приема антагониста V1-рецепторов вазопрессина OPC-21268 в течение 8 дней. После оперативного удаления надпочечников и исследования культуры клеток узлов было подтверждено, что аргинин-вазопрессин стимулирует выработку кортизола и его действие ингибируется OPC-21268 [15]. У пациента с эктопированной экспрессией рецепторов ТТГ и ТТГ-зависимым гиперкортицизмом кратковременное улучшение отмечалось после приема трийодтиронина [21]. У больного с патологической экспрессией рецепторов АТ₁ прием антагониста рецепторов АТ₁ кандесартана силексита приводил к снижению уровня кортизола на несколько дней [43]. Однако эти формы синдрома Кушинга редки и клинических данных крайне мало.

Таким образом, несмотря на то что описан некоторый положительный опыт медикаментозного воздействия на эктопи-

Возможные варианты патогенетической медикаментозной терапии синдрома Кушинга, ассоциированного с функционированием эктопированных (анормальных) рецепторов клеток коры надпочечников

Эктопированные рецепторы	Вид лечения	Механизм действия	Авторы
Рецепторы ЖИП	Аналоги соматостатина (октреотид) GIPR-антагонисты (GIP-(7-30)-NH ₂)	Подавление продукции лиганда Инактивация патологических рецепторов	44
β -Адренорецепторы	β -Адреноблокаторы (пропранолол и др.)	Инактивация патологических рецепторов	27
Рецепторы ТТГ	Тиреоидные гормоны (L-тироксин, эутирокс, трийодтиронин и др.)	Подавление продукции лиганда	
Рецепторы вазопрессина V1	V1-AVPR-антагонисты (OPC-21268)	Инактивация патологических рецепторов	34
АТ ₁ -рецепторы ангиотензина II	Блокаторы АТ ₁ -рецепторов (лозартан, валсартан, кандесартан)	Инактивация патологических рецепторов	37
Рецепторы ЛГ/ХГ	Аналоги ГнРГ (золадекс, диферелин, лепрелид)	Подавление продукции лиганда	25
5-HT ₄ -рецепторы серотонина	5-HT ₄ -антагонисты (ципрогептадин, кетансерин, ритансерин)	Инактивация патологических рецепторов	10, 29

ческие рецепторы при АКТГ-независимом синдроме гиперкортицизма, в большинстве случаев достигался временный положительный эффект в виде частичного снижения уровня кортизола и регресса клинической симптоматики, примеры полного контроля над заболеванием единичны.

Несмотря на присутствие эктопированных рецепторов и их доминантную роль в гиперпродукции кортизола, у всех подробно изученных пациентов ткань надпочечника сохраняла чувствительность к АКТГ [16, 26]. При достижении нормокортизолемии и восстановлении прежде подавленного уровня АКТГ возможно сохранение регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Заключение

Взаимодействие эндогенных субстанций с эктопированными рецепторами клеток коры надпочечников и последующая нефизиологическая стимуляция секреции кортизола являются новым, ранее не учитывавшимся патогенетическим механизмом АКТГ-независимого гиперкортицизма, сопряженного с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников или односторонней аденомой надпочечника. В настоящее время молекулярные механизмы возникновения эктопированных рецепторов и гиперактивации сигнальных каскадов стероидогенеза во многом остаются неясными. Обнаруженные в ткани коры надпочечников эктопические рецепторы преимущественно относятся к классу рецепторов, ассоциированных с G-белком и влияющих на стероидогенез, как и АКТГ, через запуск синтеза аденилатциклазы, хотя в ряде случаев встречаются рецепторы других классов. Разработан определенный протокол обследования, позволяющий диагностировать *in vivo* наличие эктопированных рецепторов, выявленных *in vitro* при изучении надпочечниковой ткани. На основании выявления патологических рецепторов коры надпочечников возможна разработка новых патогенетических подходов к медикаментозному лечению синдрома гиперкортицизма, дополняющих оперативное лечение или составляющих ему альтернативу.

Наличие эктопированных или аномальных рецепторов наблюдается не только в клетках коры надпочечников. Описаны случаи выявления активно функционирующих рецепторов в не-присущих для них тканях мозгового слоя надпочечников, щитовидной и паращитовидных железах, гипофизе, яичниках. Стимуляция таких рецепторов и в других тканях способствует повышению секреции гормонов соответствующих желез. Обследование пациентов с АКТГ-независимым гиперкортицизмом на наличие эктопированных рецепторов пока не вошло в широкую клиническую практику, однако выявление и изучение состояний, связанных с экспрессией эктопированных рецепторов или патологическим функционированием свойственных для данной ткани рецепторов, в будущем, возможно, приведут к расширению понимания патогенеза и разработке новых терапевтических подходов к лечению ряда эндокринных синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

- Antonini S. R., N'Diaye N., Baldacchino V. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 91, N 3. — P. 171–177.
- Antonini S. R., Baldacchino V., Tremblay J. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 64. — P. 29–36.
- Arnaldi G., Gasc J. M., de Keyser Y. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 82. — P. 2029–2035.
- Baldacchino V., Oble S., Decarie P. O. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 35, N 1. — P. 61–71.
- Beauregard C., Dickstein G., Lacroix A. // *Treat. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 1, N 2. — P. 79–94.
- Bonnin C., Monsaingeon M., Bex V. et al. // 82-nd Annual Meeting of the Endocrine Society, Canada, 2000. — P. 467. — Abstr. 1936.
- Bourdeau I., D'Amour P., Hamet P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5534–5540.
- Bourdeau I., Stratakis C. A. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 968. — P. 240–255.
- Bourdeau I., Antonini S. R., Lacroix A. et al. // *Oncogene.* — 2004. — Vol. 23, N 8. — P. 1575–1585.
- Cartier D., Lihrmann I., Parmentier F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 248–254.
- Caticha O., Odell W. D., Wislon D. E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77. — P. 494–497.
- Christopoulos S., Bourdeau I., Lacroix A. // *Pituitary.* — 2004. — Vol. 3 (7). — P. 225–235.
- Close C. F., Mann M. C., Watts J. F. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1993. — Vol. 39. — P. 375–379.
- Contesse V., Reznik Y., Duparc C. et al. // *Endocr. Res.* — 2002. — Vol. 28, N 4. — P. 787–791.
- Daidoh Y., Morita H., Hanafusa J. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1998. — Vol. 49. — P. 403–409.
- Feelders R. A., Lamberts S. W., Hofland L. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 230–237.
- Fragoso M. C., Domenice S., Latronico A. C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 5. — P. 2147–2151.
- Gallo-Payet N., Gullion G. // *Horm. Metab. Res.* — 1998. — Vol. 30. — P. 360–367.
- Groussin L., Perlemoine K., Contesse V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1980–1985.
- Hamet P., Laroche P., Franks D. J. et al. // *Clin. Invest. Med.* — 1987. — Vol. 10. — P. 530–533.
- Hingshaw H. T., Ney R. L. // *Hormones and Cancer* / Ed. K. W. Kerns. — New York, 1974. — P. 309–327.
- Katz M. S., Kelly T. M., Dax E. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60. — P. 900–909.
- Lacroix A., Tremblay J., Rousseau G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 1429–1434.
- Lacroix A., Hamet P., Boutin J. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1577–1581.
- Lacroix A., Mircescu H., Hamet P. // *Endocrinologist.* — 1999. — Vol. 9, N 1. — P. 9–15.
- Lacroix A., N'Diaye N., Tremblay J., Hamet P. // *Endocr. Rev.* — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 75–110.
- Lacroix A., Baldacchino V., Bourdeau I. et al. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 15, N 8. — P. 375–382.
- Lefebvre H., Contesse V., Delarue C. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 1998. — Vol. 30. — P. 398–403.
- Mannelli M., Ferruzzi P., Luciani P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4616–4622.
- Matsukura S., Kakita N., Sueoka S. et al. // *Cancer Res.* — 1980. — Vol. 40. — P. 3768–3771.
- Mazza E., Goffi S., Barchi P. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 130. — P. 121–124.
- Mijnhout G. S., Danner S. A., van de Goot F. R., van Dam E. W. // *Neth. J. Med.* — 2004. — Vol. 62, N 11. — P. 454–455.
- Mircescu H., Jilwan J., N'Diaye N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3531–3536.
- Miyamura N., Taguchi T., Murata Y. et al. // *Endocrine.* — 2002. — Vol. 19, N 3. — P. 319–326.
- Miyamura N., Tsutsumi A., Senokuchi H. et al. // *Endocr. J.* — 2003. — Vol. 50, N 3. — P. 333–340.
- Mune T., Murase H., Yamakita N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5706–5713.
- Nakamura Y., Son Y., Kohno Y. et al. // *Endocrine.* — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 57–61.
- N'Diaye N., Tremblay J., Hamet P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2781–2785.
- N'Diaye N., Hamet P., Tremblay J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2616–2622.
- Noordam C., Hermus A. R., Pesman G. et al. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 15, N 6. — P. 853–860.
- Rosenberg D., Groussin L., Bertagna X., Bertherat J. // *Endocr. Res.* — 2002. — Vol. 28, N 4. — P. 765–775.
- Schorr I., Ney R. L. // *J. Clin. Invest.* — 1971. — Vol. 50. — P. 1295–1300.
- Sonino N., Boscaro M., Fallo F. // *Treat. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 4, N 2. — P. 87–94.
- Swords F. M., Aylwin S., Perry L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 3009–3016.
- Tatsuno I., Uchida D., Tanaka T. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 2004. — Vol. 60, N 2. — P. 192–200.
- Tsagarakis S., Tsigos C., Vassiliou V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 2. — P. 583–589.
- Williams L. T., Gore T. B., Lefkowitz R. J. // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 319–324.
- Wy L. A., Carlson H. E., Kane P. et al. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16, N 5. — P. 413–417.

Поступила 02.02.07

◆ ДИСКУССИЯ

© В. В. ФАДЕЕВ, 2008

УДК 616.154:577.175.324

В. В. Фадеев

ВЕРХНИЙ РЕФЕРЕНСНЫЙ УРОВЕНЬ ТТГ — ДОСТАТОЧНО ЛИ АРГУМЕНТОВ ДЛЯ ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ**Отклик на статью Л. Н. Самсоновой и Э. П. Касаткиной "Нормативы уровня ТТГ: современное состояние проблемы"**

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Проблема референсного диапазона для уровня ТТГ, действительно, обсуждается в литературе и на международных эндокринологических конгрессах и является предметом многих исследований. Тем не менее на основных тиреоидологических конференциях, проводимых в европейских странах, это обсуждение проходит не столь бурно, по крайней мере не так активно, как в нашей стране, где уже на приеме к врачу попадают пациенты, испуганные своим "высоко нормальным" уровнем ТТГ и необходимостью проведения заместительной терапии левотироксином (L-T₄). Несмотря на высокий уровень организации и развития здравоохранения и тот факт, что исследования этой проблемы исходят именно из западных стран, ни в одной из них так называемые "новые" референсные пределы для уровня ТТГ в широкой клинической практике пока не используются и не исключено, что никогда использоваться не будут. Почему же достаточно интересные данные эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют о том, что только 5% популяции имеет уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л, пока не стали достоянием широкой клинической практики и почему, по моему мнению, это делать весьма преждевременно? Этот вопрос уже достаточно подробно обсуждался в моей статье, опубликованной 3 года назад [1]. Сразу можно отметить, что к настоящему времени в научном и идеологическом плане, увы, мало что изменилось, и все аргументы против каких-либо изменений существующих нормативов, приведенные в той статье, остаются в силе. Тем не менее, несмотря на то что уважаемые оппоненты — авторы обсуждаемой работы, ссылаются на эту статью, на мой взгляд, они не приводят убедительной аргументации против тех положений, которые высказывались еще 3 года назад. В связи с этим, а также в связи с формированием ряда тенденций в отечественной клинической практике, которые, на мой взгляд, имеют отчетливо негативный характер, я счел возможным принять участие в дискуссии, развернутой на страницах журнала "Проблемы эндокринологии".

Эпидемиология и клиника — "две большие разницы"

Во-первых (и это главное), данные эпидемиологических исследований практически никогда не позволяют сделать какие-либо прямые (!) клинические выводы. Если провести аналогию с какой-нибудь другой областью медицины, то тот факт, что у большинства людей ЧСС в покое составляет около 70 ударов в минуту, еще не означает, что ЧСС 85 ударов в минуту у человека, не предъявляющего никаких жалоб, требует назначения β-адреноблокаторов. Чтобы сделать вывод о необходимости медикаментозной коррекции ЧСС 85 ударов в минуту, необходимо организовать контролируемое проспективное исследование, где будет показано, что назначение в такой ситуации β-адреноблокаторов увеличит продолжительность и качество жизни ничего не подозревавших об этом пациентов. Аналогичную ситуацию мы имеем с референсным диапазоном для уровня ТТГ: проведено крупное эпидемиологическое исследование, в котором показано, что уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется только у 50% населения [19]. Существуют ли клинические исследования, которые бы показали, что лица (особенно дети) с концентрацией ТТГ в этом интервале имеют худший прогноз хоть в каком-то аспекте? К сожалению, их пока нет. Существуют ли проспективные работы, которые бы показали, что назначение заместительной терапии лицам с уровнем ТТГ более 2,0 мЕд/л имеет какие-либо преимущества. Увы, их тоже нет!

Суррогатные показатели и истинные исходы

Аргументы, которые уважаемые оппоненты предлагают в пользу целесообразности изменения нормативов, относятся к категории суррогатных (от лат. *surrogatus* — поставленный взамен) или косвенных. Так, обсуждаются повышенный уровень холестерина (почему-то у детей, у которых его прогностическое значение весьма сомнительно), более низкий уровень эстрадиола (по данным единственного исследования), распространенность опсоменореи и пр., т. е. феномены, которые напрямую не свидетельствуют о снижении фертильности, качества жизни и ее продолжительности.

Феномен экстраполяции эпидемиологических данных на клиническую практику, на мой взгляд, в определенной мере характерен для отечественной детской тиреоидологии в целом. Наиболее ярким примером являются неутраченные дискуссии, ведущиеся (опять же в основном только в нашей стране) в отношении нормативов объема щитовидной железы (ЩЖ) для детей. Совершенно очевидно, что ВОЗ и другие организации, занимающиеся проблемой йодного дефицита, предлагают нормативы объема ЩЖ у детей для эпидемиологической оценки выраженности йодного дефицита. Более того, этому показателю и в эпидемиологии отводится второстепенное значение по сравнению с йодурией. Тем не менее по не вполне понятной причине эти нормативы широко внедрены в клиническую практику детских эндокринологов, которые дискутируют на предмет "старых" и "новых" нормативов, Гутекунста и Циммерманна (при этом последний, по его собственным словам, кроме эпидемиологии ничего никогда не имел в виду и был искренне удивлен, узнав о своей популярности в России), не говоря уже о такой экзотике, как длина, если не ошибаюсь, бедра и т. п. В результате появляются некие группы детей с "пограничным" увеличением объема ЩЖ. Страсти не на шутку накаляются, хотя, на мой взгляд, это несколько напоминает поиск в темной комнате черной кошки, которой там нет. Ведь если пропальпировать у ребенка ЩЖ, что входит в задачу клинициста, и при этом обнаружить зоб, то по любым существующим нормативам (не только по Циммерманну, но и по Гутекунсту и прочим) этот зоб будет верифицирован и при УЗИ. Возникает вопрос: откуда берутся дети с неким "пограничным объемом" и откуда возникает неразрешимая дилемма несоответствия нормативов? Ответ очевиден — это результат широкого использования в клинической практике УЗИ ЩЖ без показаний ("на всякий случай" или всем подряд). Стоит этим детям достичь до взрослого возраста, когда нормативы будут составлять в зависимости от пола 18 и 25 мл, проблема куда-то исчезает. В связи с этим возникает вопрос: а была ли она на самом деле? На практике у ребенка с так называемым "зобом" почему-то отсутствует эффект от терапии препаратами йода. Получается, что в этом "зобе" виноват не йодный дефицит, а аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в связи с чем этому ребенку, которому на всякий случай сделали УЗИ, по не понятной автору этой статьи логике, предпринимается пункция ЩЖ и т. д. и т. п.

Аналогичная дилемма возникла и с ТТГ, но по более своеобразному пути: результаты крупного эпидемиологического (!) исследования, которое было проведено среди взрослых с разным цветом кожи на другом континенте, позволили задуматься о референсных значениях для уровня ТТГ в России и без долгих разбирательств вылились в предложение сменить эти референсные значения.

Вновь о субклиническом гипотиреозе

Мы пустились в рассуждение об уровне ТТГ в пределах 2,0—4,0 мЕд/л, но есть ли у нас ответ на вопрос о том, что так уж плох интервал 4,0—10,0 мЕд/л, который обсуждается без малого последние 15 лет? В том-то и дело, что нет! На сегодняшний день единственным абсолютным общепринятым показанием для заместительной терапии субклинического гипотиреоза (ТТГ > 4 мЕд/л, свободный T_4 (св. T_4) в норме) является его выявление у беременных женщины. В остальных случаях (а их подавляющее большинство) нет единого мнения о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе [15], даже несмотря на то, что в ее пользу свидетельствует недавно обновленный метаанализ [25]. Это опять же связано с тем, что проспективные исследования, отслеживающие отдаленный прогноз (смертность, инвалидизацию, а не уровень холестерина и толщину интимы) у лиц, получавших и не получавших заместительную терапию, пока, увы, отсутствуют. После всеобщего увлечения заместительной терапией, назначавшейся даже при минимально повышенном уровне ТТГ, отрезвляюще подействовало недавно опубликованное небольшое 3-летнее исследование, показавшее, что пожилые люди с гипотиреозом имели лучший прогноз в плане выживаемости и инвалидизации по сравнению с таковыми без нарушения функции ЩЖ [17]. Безусловно, эти данные неправильно было бы экстраполировать на лиц более молодого возраста, но, увы, проспективные исследования с участием последних пока отсутствуют.

Возвращаясь к нашей проблеме, есть ли логика в обсуждении снижения верхнего референсного значения для уровня ТТГ с 4,0 до 2,0 мЕд/л, когда до сих пор, за исключением одной категории лиц, мы толком не знаем, так ли уж плох уровень ТТГ в интервале от 4,0 до 10,0 мЕд/л при условии сохранения нормального уровня св. T_4 ? У меня иногда возникает мысль о том, как бы мы относились к проблеме субклинического гипотиреоза (не говоря уже о "высоконормальном" уровне ТТГ), если бы $L-T_4$ нужно было не так просто назначать, а, например, колоть подкожно, как инсулин. Нашлись бы в этой ситуации внятные аргументы в пользу лечения "высоконормального" уровня ТТГ и смогли бы мы объяснить пациенту, что ему нужно в этой ситуации делать инъекции какого-то гормона? У нас сложилось ощущение безобидности терапии $L-T_4$. Другого сложно ожидать в ситуации, когда еще совсем недавно (к сожалению, и по сей день) его активно назначали лицам с абсолютно нормальной функцией ЩЖ с целью воздействия на такие феномены, как носительство антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), гипозоногенность ЩЖ, узловой коллоидный зоб

Единственное исключение

Единственное исключение составляют беременные женщины. Именно беременность является единственным абсолютным показанием к заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе. Кроме того, только в отношении беременных обсуждается снижение верхнего референсного уровня для ТТГ с 4,0 до 2,5 мЕд/л, о чем свидетельствуют выходящие международные клинические рекомендации [2].

К слову, в области нормативов для уровня ТТГ в этих рекомендациях есть небольшая загвоздка: заместительную терапию $L-T_4$ предлагается назначать беременным носительницам АТ-ТПО в том случае, если уровень ТТГ у них превышает 2,5 мЕд/л. Как в этой ситуации поступать с женщинами без АТ-ТПО или по крайней мере без признаков АИТ — не ясно. В то же время следует признать, что "высоконормальный" уровень ТТГ у беременных женщин с интактной ЩЖ встречается очень редко. Еще один момент, который можно разделять не до конца: в этих рекомендациях с четко ранжированным уровнем доказательности нет прямых указаний на то, что женщине, планирующей беременность (т. е. еще не беременной), с уровнем ТТГ выше 2,5 мЕд/л и АТ-ТПО необходимо назначить заместительную терапию.

И еще один штрих в отношении проблемы патологии ЩЖ у беременных женщин. Не хочу, чтобы мои слова были восприняты как призыв игнорировать гипотиреоз у беременных, но как человек, объективно относящийся к предмету своих исследований, не могу не упомянуть результаты недавно опубликованной достаточно крупной работы, в которой не было обнаружено неблагоприятного влияния гипотироксинемии на ранних сроках беременности на ее исходы [9]. Да, есть и такие работы.

Пресловутые рекомендации Национальной академии клинической биохимии США (NACB)

Именно они и сыграли триггерную роль в обсуждаемой проблеме и именно их цитируют и на них ссылаются сторонники смены референсных интервалов для уровня ТТГ. Это достаточно большая и серьезная работа, занимающая не одну сотню листов, но давайте обратимся к ней [4] и посмотрим, как там обо всем написано на самом деле. Во-первых, там представлена таблица с референсными интервалами уровня ТТГ и св. T_4 , рекомендованными для клинической практики (табл. 1).

Итак, в этой таблице мы не встречаем уровня ТТГ 2,0 или 2,5 мЕд/л. Идем дальше: вслед за этой таблицей приводятся рекомендации по оценке функции ЩЖ у детей:

— Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось созревает на протяжении периода детства вплоть до периода пубертата.

— Уровень как ТТГ, так и св. T_4 выше у детей по сравнению со взрослыми, особенно на протяжении первой недели и первого года жизни. Недоучет этого может привести к гипердиагностике врожденного гипотиреоза. Необходимо использовать референсные пределы, адаптированные с учетом возраста.

Теперь давайте дойдем до того места, где обсуждается верхний референсный уровень для ТТГ. Мы без труда находим маленький раздел рекомендаций, который так и называется: "TSH Upper Reference Limits" (часть "C", раздел c-i). В этом разделе (один абзац на полстраницы) приводится краткая дискуссия по проведенным исследованиям на обсуждаемую тему, где цитируются хорошо нам известные популяционные исследования, а также данные небольших работ, изучавших уровень липидов у пациентов с различным уровнем ТТГ. Раздел завершает фраза (дословный перевод): "У большинства здоровых людей (около 95%) уровень ТТГ составляет менее 2,5 мЕд/л. В связи с этим у амбулаторных пациентов с "высоконормальным" уровнем ТТГ (> 3 мЕд/л) может иметь место ранняя фаза гипотиреоза, что можно рассматривать как основание для проведения повторного теста через 3 нед и/или определения уровня АТ-ТПО".

С этим мы вряд ли будем спорить, но содержат ли данные рекомендации требование изменить верхний норматив уровня ТТГ? Нет, не содержат!

Изменение референсного диапазона глазами клинициста

В отличие от высоконаучных рассуждений понятие референсный интервал имеет конкретный и весьма практический выход. Если мы примем предложение его изменить, завтра на бланке, на котором распечатан результат гормональных исследований, появится интервал 0,4—2,0 мЕд/л. Глазами клинициста, особенно в широкой клинической практике, референсный диапазон, к сожалению, является абсолютной истиной в разграничении нормы и патологии. С этим постоянно приходится сталкиваться при оценке функции ЩЖ и уровня андрогенов у беременных женщин, у которых, если слепо руководствоваться

Таблица 1

Референсные интервалы для уровня ТТГ и св. T_4 [4]

Объект изучения	Соотношение уровня ТТГ у взрослого/уровень ТТГ у ребенка	ТТГ, мЕд/л	Соотношение св. T_4 у взрослого/ T_4 у ребенка	св. T_4 , пмоль/л
Плод в середине беременности	2,41	0,7—11	0,2	2—4
Пуповинная кровь (новорожденный с низкой массой тела)	4,49	1,3—20	0,8	8—17
Новорожденный, рожденный в срок	4,28	1,3—19	1,0	10—22
Возраст:				
3 дня	3,66	1,1—17	2,3	22—49
10 нед	2,13	0,6—10	1,0	9—21
14 мес	1,40	0,4—7,0	0,8	8—17
5 лет	1,20	0,4—6,0	0,9	9—20
14 лет	0,97	0,3—5,0	0,8	8—17
Взрослые	1,00	0,3—4,0	1,0	9—22

бланком с общепопуляционным референсным интервалом, "патология" может быть выявлена не менее чем в половине случаев. Совершенно очевидно, что подавляющее большинство гормональных исследований (в том числе определение уровня ТТГ и св.Т₄) проводится не эндокринологами, а терапевтами, гинекологами и врачами других специальностей. Для них умозрительные рассуждения о компенсаторных реакциях и потреблении йода в популяции вряд ли имеют какое-либо значение. Показатель, выходящий за референсный предел, клиницист воспринимает как патологию. Патология в нашем случае — это гипотиреоз. Гипотиреоз при этой несколько лобовой, но вполне оправданной отсутствием наукообразия логике требует заместительной терапии. Итак, уровень ТТГ выше нормы на бланке — это гипотиреоз. А тут же, перефразируя известную фразу, мы говорим гипотиреоз — подразумеваем L-T₄, мы говорим L-T₄ — подразумеваем гипотиреоз. Если мы меняем референсный интервал, мы должны исходить из того, что все будет развиваться именно по этому сценарию. Есть еще один важный момент: **бланк с результатами исследования попадает в руки пациенту.** Если результаты будут вне напечатанного на нем интервала, он воспримет это как болезнь. Итак, нужно ли менять этот интервал и в стране со 143-миллионным населением, на 1/6 части суши отображать его на бланке с результатами гормонального исследования?

Есть еще один серьезный аргумент, который не является научным, но, если рассуждать реальными категориями, его нельзя обойти. Речь идет о качестве лабораторной диагностики, средний уровень которой в нашей стране далек от идеала. Пациент в такой ситуации по сути становится заложником этого качества, поскольку о клинической картине здесь говорить не приходится.

Так ли редко встречается "высоконормальный" уровень ТТГ?

Даже если опустить явно недостаточную научную аргументацию изменения референсного диапазона для уровня ТТГ, оно может иметь непредсказуемый, а возможно, и ужасающий по своим последствиям результат на практике. Уровень ТТГ в интервале 2,0–4,0 мЕд/л определяется у 5% людей. Это много или мало? В России с населением 143 млн человек это примерно 7,2 млн — примерно так же, как "высоконормальный" уровень ТТГ, распространен сахарный диабет 2-го типа. Теперь представим, что все эти люди придут в кабинеты эндокринологов, у которых нет ответа даже на вопрос, назначать ли заместительную терапию при уровне ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л. Очередь перед кабинетом эндокринолога, которая состоит преимущественно из пациентов с сахарным диабетом, по самым скромным расчетам удвоится. Людей с высококонормальным уровнем ТТГ, которых мы насчитали 7,2 млн, мы обрекаем как минимум на динамическую оценку уровня ТТГ. Только однократная оценка уровня ТТГ у такого количества людей стоит около 30 млн долларов США.

Существенное, если не сказать катастрофическое увеличение распространенности гипотиреоза в популяции, которое может произойти вследствие снижения верхней границы нормы ТТГ, демонстрирует исследование V. Fatourech и соавт. [14]. Авторы проанализировали все исследования функции ЩЖ, которые были осуществлены в 2001 г. в клинике Мэйо в Рочестере (США). Всего было проведено 109 618 определений уровня ТТГ у 94 429 пациентов. После исключения пациентов, в отношении которых отсутствовала необходимая информация (3,5%), в группе, состоящей из 75 882 человек, был проведен анализ распространенности гипотиреоза с учетом двух верхних нормативов уровня ТТГ: 3,0 и 5,0 мЕд/л. Полученные достаточно красноречивые результаты представлены в табл. 2. Как следует из представленных в табл. 2 данных, распространенность повы-

шенного уровня ТТГ, т. е. по сути гипотиреоза, при снижении верхнего норматива уровня ТТГ увеличивается более чем в 4 раза (!): с 4,6% (вполне привычная цифра) до 20% (!!!). Представим, каков будет этот показатель, если мы лихо снизим верхнюю норму ТТГ до 2 мЕд/л. По данным этого исследования, уровень ТТГ выше 3 мЕд/л определялся примерно у 15% пациентов моложе 50 лет (у каждого 6–7-го).

Почему речь постоянно заходит о детях?

Дети относительно редко заболевают патологией ЩЖ, по меньшей мере в несколько десятков (!) раз реже взрослых. Наибольших оправданных усилий, пожалуй, требует врожденный гипотиреоз, при этом не за счет его высокой распространенности (всего 1:4000 новорожденных), а за счет возможных медико-социальных последствий его несвоевременного лечения. Далее следует эндемический зоб, распространенный в йододефицитных регионах, при этом, как показал мировой опыт, он практически полностью элиминируется из популяции не за счет усилий клиницистов (!), а после введения всеобщего йодирования соли [11]. Остальные заболевания ЩЖ встречаются среди детей в общей популяции в десятки, а порой и в сотни раз реже, чем у взрослых, а многие (большинство тиреоидитов и пр.) у детей вообще не встречаются (особенно, если к детям не причислять современных подростков 17 лет). Так, у детей столь редко встречается болезнь Грейвса, что в мировой литературе трудно найти сколько-нибудь объемные контролируемые исследования по лечению.

Закономерным следствием этого является практическое отсутствие к настоящему моменту результатов проспективных исследований, отслеживающих катамнез тех или иных феноменов со стороны ЩЖ у детей вплоть до взрослого возраста. Так, единичны исследования, отслеживающие катамнез носительства АТ-ТПО у детей вплоть до взрослого возраста. Если говорить про "высоконормальный" уровень ТТГ, то такие исследования **вообще отсутствуют.** Те несколько работ, которые цитируют уважаемые оппоненты, выполнены одной и той же группой авторов, при этом почти все они являются авторами обсуждаемой статьи. Данные зарубежных работ на эту тему отсутствуют, представлены лишь косвенные данные, но кроме того, даже в них отсутствует главное — нас вряд ли будет интересовать уровень холестерина у ребенка — интересно то, что с этим ребенком с "высоконормальным" уровнем ТТГ произойдет, когда он станет взрослым. Если я предположу, что уровень ТТГ у большинства таких детей через 3–4 года спонтанно станет "низконормальным", мне будет сложно возразить, если оперировать конкретными результатами научных исследований, поскольку свидетельств транзитности АИТ у детей достаточно много [20, 24, 27]. Тем не менее уважаемые оппоненты сочли, что "на сегодняшний день достаточно аргументов в пользу того, что уровень ТТГ в крови от 2,0 до 4,0 мЕд/л у детей отражает... тиреоидную недостаточность". В силу отсутствия достаточной научной аргументации позволяю себе не разделять эту точку зрения, при этом еще в большей степени, чем когда речь идет о взрослых.

О йодном дефиците

Далее уважаемые оппоненты приводят "очевидную" эволюцию тиреоидной недостаточности в йододефицитных регионах. На этом нужно остановиться особо, поскольку налицо серьезная путаница, возможно, непреднамеренная. Дело в том, что описанная динамика функции ЩЖ от нормального уровня ТТГ к субклиническому гипотиреозу с повышенным содержанием ТТГ и нормальным Т₄, а затем — к манифестному характеру для хронического АИТ. При этом она имеет как минимум весьма сомнительное отношение к легкому йодному дефициту. Как

Таблица 2

Влияние изменения верхнего норматива уровня ТТГ с 5,0 до 3,0 мЕд/л [14]

ТТГ, мЕд/л	Распространенность повышенного уровня ТТГ, %						
	мужчины			женщины			всего
	< 50 лет (n = 9597)	50–70 лет (n = 15 573)	> 70 лет (n = 10 287)	< 50 лет (n = 15 579)	50–70 лет (n = 15 183)	> 70 лет (n = 9663)	
> 5,0	2,9	3,4	6,5	3,2	5,4	7,7	4,6
> 3,0	14,1	16,6	24,7	15,3	22,8	29,2	20,0

известно (позволю себе использовать это определение), уровень ТТГ, как у детей, так и у взрослых, проживающих в регионах легкого йодного дефицита, практически не отличается от такового в регионах с нормальным потреблением йода. Об этом свидетельствуют многочисленные сравнительные исследования [3, 6, 22], которые можно цитировать десятками. ТТГ зачастую остается нормальным и в условиях умеренного, а иногда и тяжелого йодного дефицита [12] за счет того, что его продукция подавляется относительным избытком T_3 , при этом уровень T_4 может оказаться сниженным, с чем и связывается патогенез нарушений развития нервной системы у плода в случае нахождения беременной женщины в условиях йодного дефицита [10]. Именно в связи с этим уровень ТТГ в популяции не рассматривается как показатель напряженности йодного дефицита. Единственной категорией наших сограждан, у части из которых вследствие легкого йодного дефицита уровень ТТГ может временно оказаться повышен, являются новорожденные, поскольку в йододефицитных регионах чаще, чем в нормальных условиях, встречается транзиторная неонатальная гипертиротропиемия [11], но это вряд ли имеет какое-либо отношение к обсуждаемой проблеме.

Другими словами, проблема нормативов уровня ТТГ достаточно далека от наличествующего во многих странах мира легкого йодного дефицита. Тем не менее уважаемые авторы обсуждаемой статьи ставят эти два вопроса в прямую зависимость, более того, заключают, что "внедрение этих (0,5–2,0 мЕд/л) нормативов является необходимым условием... ликвидации йододефицитных состояний в России". Честно говоря, сложно себе представить, каким образом ситуация, когда врач в поликлинике получит бланк с результатами анализа, на котором будут напечатаны другие референсные значения для уровня ТТГ, может повысить потребление йода в стране.

Проблема верхнего референсного значения для уровня ТТГ была поднята в стране, где йодный дефицит давно отсутствует, и один из аргументов (на мой взгляд, не самый сильный) состоит в том, что у тех самых 5% популяции, у которых ТТГ находится в интервале между 2,0 и 4,0 мЕд/л, повышена распространенность носительства антител к ЩЖ [19]. Таким образом, как указывалось, предлагаемые "низкоконормальные" нормативы для ТТГ в первую очередь призваны решать проблему гипотиреоза в исходе АИТ, в том числе у беременных женщин, у которых легкий йодный дефицит на ранних сроках беременности почти никогда не приведет к повышению уровня ТТГ [10]. Более того, вопреки окружающему нас легкому йодному дефициту, у подавляющего числа беременных женщин уровень ТТГ остается низкоконормальным, а у 30–40% он оказывается ниже нормы [13]. Именно это и послужило предпосылкой для того, чтобы в этой группе более радикально подойти к нормативу для уровня ТТГ и снизить его до 2,5 мЕд/л [2].

О терминологии

Это очень важный вопрос, особенно если реально осознавать, что за предлагаемой терминологией стоит широкая клиническая практика, которая требует конкретных терминов. Если обратиться к научной литературе, особенно к обзорам литературы, яркость восприятия которых напрямую зависит от творческого воображения автора и его словарного запаса, то можно встретить массу названий того самого "высоконормального" уровня ТТГ. Это очевидно, поскольку надо же как-то в научной (исследовательской) работе обозначить то, что только начинает изучаться и не имеет названия. Можно предложить десяток таких наименований, но, если не считать научных статей, для практического здравоохранения это вряд ли стоит делать. Зачем вооружать практического врача неким термином, который пытается описать крайне неоднозначный феномен, в подавляющем большинстве случаев (в конце концов большая часть людей с уровнем ТТГ больше 2,0 мЕд/л не беременны) не требующий никаких действий. От практического эндокринолога почти всегда требуются действия в ситуациях, когда уровень ТТГ выше 10,0 мЕд/л, и в ряде случаев (что опять же не однозначно), когда он выше 4,0 мЕд/л. Для концентрации 2,0–4,0 мЕд/л мы не можем представить практическому врачу достаточную научную базу для каких-либо действий. Вводя в клиническую практику такого рода термин, мы рискуем вернуться на десятилетие назад и ранее, когда практические врачи предлагались диагностировать АИТ на основании неких непонятных даже самим разработчикам критериев. В результате существенная часть населения нашей страны, которой "посчастливилось" стать объектом некоего исследования по не вполне понятным показаниям (УЗИ, анти-

тела к ЩЖ), на долгие годы приобретала гордый диагноз АИТ, по поводу которого принимала 12,5 мкг $L-T_4$ в сочетании с Т-активином, аминокaproновой кислотой и прочими "чудо-средствами".

Если еще дальше углубиться в практическую сторону вопроса, то совсем недавно (буквально 5 лет назад) на многочисленных региональных и федеральных конференциях лекторам приходилось тратить очень много времени на то, чтобы объяснить тот факт, что субклинический гипотиреоз — это не когда "грязные локти и плохое настроение", а когда уровень ТТГ повышен, а содержание T_4 в норме. К чему в таких условиях может привести смена референсного диапазона, особенно при том, что, как указывалось выше, большая часть исследований оказывается не в руках эндокринологов?

Авторы обсуждаемой статьи предлагают термин "минимальная тиреоидная недостаточность". В идеологическом плане, на мой взгляд, к нему нет особых претензий, как нет и серьезных научных обоснований, поскольку свидетельств в пользу того, что "высоконормальный" ТТГ — это действительно тиреоидная недостаточность, очень мало. Кроме того, этот термин уже достаточно давно используется в качестве синонима термина субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л при нормальной концентрации T_4). Термин "mild thyroid failure" читателями зарубежной литературы воспринимается именно как субклинический гипотиреоз. Незанятым остается термин "очень минимальная тиреоидная недостаточность", но выглядит он весьма вычурно. На мой взгляд, феномен, при котором уровень ТТГ находится в пределах 2,0–4,0 мЕд/л, пока более правильно обозначать описательно, т. е. так, как это и есть на самом деле: "высоконормальный уровень ТТГ". Это самый нейтральный вариант, не утверждающий наличия той или иной выраженности гипотиреоза.

О "двойных стандартах"

Нельзя не согласиться с авторами обсуждаемой статьи, что в вопросе о нормативах уровня ТТГ подспудно формируются некие "двойные стандарты", т. е. гипотиреозом предлагается называть ситуацию, когда уровень ТТГ выше 4,0 мЕд/л, а с другой стороны, постепенно начинает закрепляться представление о том, что целевым уровнем ТТГ при заместительной терапии является интервал 0,4–2,0 мЕд/л. Эту фразу мы находим и в обсуждавшихся рекомендациях NACB [4]. По результатам опроса, проведенного среди членов Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) и врачей общей практики, было выявлено, что более 40% опрошенных членов АТА целевым уровнем ТТГ при подборе заместительной терапии $L-T_4$ считали значения 0,5–2,0 мЕд/л, а для пациентов пожилого возраста — 1,0–4,0 мЕд/л. Врачи общей практики целевым уровнем ТТГ гораздо чаще определяли значения 0,5–5,0 мЕд/л [21].

Существуют ли научно обоснованные основания для того, чтобы считать оптимальным целевым уровнем ТТГ при заместительной терапии интервал 2,0–4,0 мЕд/л? Другими словами, есть ли контролируемые работы, которые бы показывали, что более узкий, "низкоконормальный" целевой интервал имеет преимущества, либо же опять речь идет об экстраполяции данных эпидемиологических исследований в клиническую практику? Увы, если быть объективным, имеет место последнее. Среди одномоментных неконтролируемых исследований, показавших преимущества "низкоконормального" диапазона, есть несколько работ, которые оценивают такие суррогатные маркеры, как С-реактивный белок и гомоцистеин [16]. Но этого, увы, мало!

За последнее время были опубликованы результаты единственного двойного слепого контролируемого исследования, в котором изучались психоэмоциональное состояние пациентов, когнитивные функции и ряд биохимических параметров компенсации гипотиреоза на фоне разных доз $L-T_4$ [26]. В проведенном исследовании не было отмечено статистически значимых отличий показателей качества жизни, симптомов гипотиреоза и когнитивных функций при поддержании низко- и высококонормального уровня ТТГ. По результатам авторы сделали вывод об отсутствии явных преимуществ поддержания "низкоконормального" уровня ТТГ на фоне приема $L-T_4$ в плане влияния на психоэмоциональный статус пациентов и качество жизни. Таким образом, предложения о целесообразности поддержания уровня ТТГ в нижнем диапазоне нормальных значений не получили окончательной оценки в клинических исследованиях, а они лишь отражают экстраполяцию ряда эпидемиологических

исследований в клинику. Прискорбно отметить, что солидные рекомендации NACB [4], обсуждая "низконормальный" диапазон в качестве оптимального, не приводят ссылки ни на одно **клиническое (!)** исследование. Таким образом, если стоять на объективных научных позициях, никаких "двойных стандартов" реально не существует: референсный интервал для уровня ТТГ 0,4—4,0 мЕд/л пока остается незбылемым с обеих сторон.

Безопасно ли сужение референсного и целевого диапазона для диагностики и лечения гипотиреоза

Принятие рекомендаций о сужении целевого диапазона уровня ТТГ может существенно осложнить подбор заместительной терапии гипотиреоза и повысить вероятность передозировки L-T₄. Трудность в подборе дозы L-T₄ заключается прежде всего в том, что L-T₄ является препаратом с узким терапевтическим диапазоном [18], т. е. даже небольшое изменение его дозы может привести к передозировке или приему недостаточной дозы. Так, в 1988 г. были опубликованы результаты небольшого исследования, в котором авторы оценивали динамику уровня ТТГ и тиреоидных гормонов у пациентов с компенсированным гипотиреозом при изменении дозы L-T₄ на 25 мкг [8]. Увеличение дозы на 25 мкг привело к развитию тиреотоксикоза у 55% пациентов, а уменьшение дозы L-T₄ сопровождалось развитием гипотиреоза у 89% (7 из 9 больных). При этом автор оперировал понятиями тиреотоксикоз и гипотиреоз, подразумевая уровень ТТГ соответственно 0,4 и 4,0 мЕд/л. Совершенно очевидно, что если мы сузим целевой диапазон содержания ТТГ до "низконормального", то даже признавая его более физиологичным, мы усложним задачу врача по подбору дозы и существенно участим случаи передозировки L-T₄, которая и при использовании "старого" референсного диапазона **определяется почти у 20% пациентов с гипотиреозом, получающих заместительную терапию L-T₄** [7]. Как известно, передозировка L-T₄ с развитием медикаментозного тиреотоксикоза является фактором риска фибрилляции предсердий [5] и остеопороза у женщин постменопаузального возраста [23].

Дискуссионные вопросы и рекомендации национального масштаба

В заключение хотелось бы обратить внимание на следующее. Уважаемые оппоненты начинают свою статью фразой: "Одним из наиболее дискуссионных вопросов современной тиреологии является вопрос о нормативах уровня ТТГ в крови". Получается некоторая рассогласованность: вопрос, признается **наиболее (!)** дискуссионным, но эта наибольшая дискуссионность (с которой трудно не согласиться) не помешала сделать предложение по внедрению нигде в мире не принятых нормативов в такой стране, как Россия. Автор настоящей дискуссионной статьи не является консерватором и, более того, по мере возможностей занимается изучением проблемы референсного интервала для ТТГ. Наряду с этим он хорошо осознает ответственность научного сообщества перед практическим здравоохранением, рекомендации для которого должны базироваться **исключительно на принципах высокой научной доказательности**. В связи с этим, на мой взгляд, мы пока не вправе рекомендовать какие-либо изменения референсного интервала для уровня ТТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В. В. // Клин. тиреоидол. — 2004. — № 3. — С. 5—9.
2. Abalovich M., Amino N., Barbour L. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92.
3. Als C., Haldimann M., Minder C., Gerber H. // Eur. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 58. — P. 1201—1210.
4. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. // Thyroid. — 2003. — Vol. 13. — P. 3—126.
5. Biondi B., Palmieri E. A., Lombardi G., Fazio S. // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 904—914.
6. Brodowski J. // Ann. Acad. Med. Stetin. — 2005. — Vol. 51. — P. 87—96.
7. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 526—534.
8. Carr D., MaLeod D. T., Parry G., Thornes H. M. // Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 28. — P. 325—333.
9. Casey B. M., Dashe J. S., Spong C. Y. et al. // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 1129—1135.
10. De Escobar H. M., Obregon M. J., del Rey F. E. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 18. — P. 225—248.
11. Delange F. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 18. — P. 1245—1251.
12. El-Mougi F. A., Abd-El-Ghaffar S., Fayek N. A., Mohammed M. S. // East Mediterr. Hlth J. — 2004. — Vol. 10. — P. 863—870.
13. Fadeyev V., Lesnikova S., Melnichenko G. // Gynecol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 413—418.
14. Fatourehchi V., Klee G. G., Grebe S. K. et al. // J. A. M. A. — 2003. — Vol. 290. — P. 3195—3196.
15. Gharib H., Tuttle R. M., Baskin H. J. et al. // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10. — P. 497—501.
16. Gursoy A., Ozduman Cin M., Kamel N., Gullu S. // Int. J. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 60. — P. 655—659.
17. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A. J. et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 292. — P. 2591—2599.
18. Hennessey J. V. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 2. — P. 474—475.
19. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 489—499.
20. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Khuntigij P., Sriplung H. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14. — P. 177—184.
21. McDermott M. T., Haugen B. R., Lezotte D. C. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11, N 8. — P. 757—764.
22. Ozkan B., Olgun H., Ceviz N. et al. // Turk. J. Pediatr. — 2004. — Vol. 46. — P. 16—21.
23. Paul T. L., Kerrigan J., Kelly A. M. et al. // J. A. M. A. — 1988. — Vol. 259. — P. 3137—3141.
24. Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 149. — P. 827—832.
25. Rodondi N., Aujesky D., Vittinghoff E. et al. // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. 541—551.
26. Walsh J. P., Ward L. C., Burke V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 2624—2630.
27. Wang S. Y., Tung Y. C., Tsai W. Y. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2006. — Vol. 165. — P. 481—483.

Поступила 12.07.07

◆ ХРОНИКА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-053.31-02:572.512.31-08

P. E. Clayton¹, S. Cianfarani², P. Czernichow³, G. Johannsson⁴, R. Rapaport⁵, A. Rogol⁶**ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С МАЛОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ ДЛЯ ДАННОГО СРОКА БЕРЕМЕННОСТИ (SGA) ДО ДОСТИЖЕНИЯ ИМИ ВЗРОСЛОГО ВОЗРАСТА: КОНСЕНСУСНОЕ СОГЛАШЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО СООБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ЭНДОКРИНОЛОГОВ И МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ГОРМОНА РОСТА**¹University of Manchester, Manchester M13 9PL, United Kingdom; ²"Tor Vergata" University, 00133 Rome, Italy;³Robert Debre Hospital, 75019 Paris, France; ⁴Sahlgrenska University Hospital, SE-41345 Gothenburg, Sweden;⁵Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029; ⁶University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22911

Малая масса тела при рождении для данного срока беременности (SGA) является одной из основных причин смертности и заболеваемости в младенчестве и раннем детском возрасте во всех странах мира [1]. Кроме того, SGA тесно связана с повышенной смертностью от многих заболеваний, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [2]. Очень важно, чтобы эти данные учитывались в клинической практике ведения и терапии детей, рожденных с SGA (низкая масса тела и/или рост для гестационного возраста при рождении). Для решения этих задач и была организована конференция, которая состоялась в Манчестере (Великобритания) в феврале 2006 г. с участием представителей педиатрических эндокринологических обществ и Общества по исследованию гормона роста. Целью конференции являлся анализ имеющихся сведений по кратковременным и долгосрочным прогнозам для детей, рожденных с SGA. Данное соглашение представляет собой краткое изложение ключевых проблем и рекомендаций по терапии таких детей с учетом того, что некоторые вопросы требуют дальнейшего изучения.

В конференции приняли участие 42 специалиста с большим опытом работы в акушерстве, пери- и неонатальной медицине, педиатрической и взрослой эндокринологии, эпидемиологии и фармакологии.

Все участники конференции ознакомились с научными публикациями по данной проблеме. На основании этих материалов и проводилось обсуждение в течение всей конференции. Если опубликованные научные данные были недостаточны, дискуссия основывалась на мнениях ведущих клинических экспертов.

Каждая группа вопросов обсуждалась сначала всеми участниками, а затем рассматривалась на пленарных сессиях, в ходе которых принимались определенные соглашения и выявлялись нерешенные проблемы. Консенсусное соглашение готовилось в ходе пленарных заседаний, затем редактировалось группой председателей для информирования всех участников.

Определение

Определение SGA не является однозначным. Для постановки диагноза необходимы: 1) точное знание гестационного возраста (в идеале на основании данных ультразвукового исследования в I триместре беременности); 2) точное измерение при рождении массы тела, роста и окружности головы; 3) референсные данные по соответствующей популяции. В литературе определение SGA варьирует от массы тела или роста при рождении ниже 10-го, 3-го перцентилей или менее чем $-2 SD$ от среднего значения (ниже -2 -й перцентилей) [3]. Наши рекомендации при постановке диагноза SGA: масса тела и/или рост менее чем $-2 SD$, поскольку с учетом этих параметров можно выявить большинство детей, которым требуются постоянное наблюдение и оценка роста.

Затем такие дети могут быть разделены на подгруппы по показателям: малая масса тела, малый рост или низкие масса тела и рост [3]. Кроме того, необходимо выявлять детей с SGA, у которых была зафиксирована малая окружность головы. Такая

классификация может помочь в понимании механизмов и патогенеза развития SGA у каждого конкретного ребенка.

При постановке диагноза необходимо учитывать возможность наличия внутриутробной задержки роста (ВУЗР), которая определяется как снижение скорости роста эмбриона; диагноз ставится на основании двух ультразвуковых исследований во время беременности. ВУЗР может привести к рождению ребенка с SGA. Дети с ВУЗР независимо от их размеров при рождении тоже должны находиться под постоянным наблюдением.

Определение SGA не учитывает те исходные факторы, которые могут влиять на рост, такие как размеры матери, ее этническая принадлежность и количество уже рожденных ею детей. Эти факторы влияния могут применяться в статистических расчетах для вычисления поправки на массу тела при рождении, что повышает вероятность выявления ребенка с патологией эмбрионального роста [4]. Применение данного метода у детей с небольшой степенью ограничения роста (размеры при рождении между 3-м и 10-м перцентилем) дает возможность выявлять патологию роста в этой группе детей. Младенцы, которым диагноз устанавливается таким методом, имеют более высокий риск перинатальной смертности, чем те, кому диагноз ставится на основании только антропометрических измерений. Концепция индивидуального подхода к оценке роста имеет большое значение в перинатальном периоде, но еще не доказана ее роль в выявлении тех детей, которые находятся в группе риска долгосрочной заболеваемости.

Выявление детей с SGA и/или с ВУЗР очень важно, поскольку эти новорожденные имеют высокий риск перинатальной заболеваемости, приводящей к развитию различных патологических состояний (таких как нарушения неврологического развития и др.), а также риск развития стойкой низкорослости и метаболических нарушений в дальнейшей жизни.

Рост и развитие в раннем детском возрасте

Рост. Дети, рожденные с SGA, ниже своих сверстников в детстве, а во взрослом возрасте их рост в среднем на $1 SD$ ниже среднего значения [5, 6]. Типичный младенец, рожденный с SGA, проходит период ускоренного линейного роста выше $-2 SD$, т. е. до 90% от нормы. У большинства детей быстрое наверстывание роста происходит в течение 1-го года жизни и практически заканчивается ко 2-му [5, 7]. Новорожденные с выраженной степенью недоношенности и дети с тяжелой степенью задержки роста, особенно с низким ростом при рождении, практически не достигают роста в пределах нормальных возрастных значений, но при этом дети, родившиеся у более высоких родителей, могут достигать почти нормального роста во взрослом возрасте [8]. наверстывание роста может быть неполным при наличии у ребенка некоторых синдромов, таких как Сильвера—Рассела или синдрома 3М. Данные показывают, что ни концентрации гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) или ИФР-связывающего белка-3 в циркулирующей крови, ни индекс взвешивания не являются предикторами последующего роста [9]. Связь между этиологией задержки роста плода и постнатальным профилем роста практически не описана.

Наши рекомендации сводятся к тому, что у ребенка, рожденного с SGA, необходимо измерять рост, массу тела и окружность головы каждые 3 мес на протяжении 1-го года жизни и далее каждые 6 мес. У тех детей, у которых отсутствует выраженное и достоверное наверстывание роста в течение первых 6 мес жизни, или у детей, остающихся низкорослыми к 2 годам, могут быть какие-то другие причины, ограничивающие рост. Эти причины необходимо выявлять и назначать соответствующую терапию.

Недоношенные дети представляют собой особый случай. Недоношенным детям, рожденным с SGA, может потребоваться 4 года или более для достижения роста, близкого к норме [10]. Недоношенные младенцы, рожденные в соответствии со своим гестационным возрастом, часто растут медленно в первые недели жизни, и риск замедленного роста в дальнейшем повышается в зависимости от степени недоношенности [11]. Такие младенцы обычно имеют низкий рост и ко времени их ожидаемого рождения.

Композиционный состав тела. Дети, рожденные с SGA, характеризуются слабовыраженной мышечной массой и излишним центральным ожирением. Двойная рентгеновская абсорбциометрия, метод, позволяющий точно определить соотношение мышечной и жировой ткани, обычно применяется в исследовательских целях. Индекс массы тела (ИМТ) используется в клинической практике с этой же целью, но он не дает возможности точно судить о соотношении жировой и мышечной ткани у детей с SGA, поскольку не позволяет рассчитать массу мышечной ткани и жирового компонента.

Масса тела при рождении находится в слабой положительной корреляции с ИМТ в дальнейшей жизни [12], в то время как быстрое повышение массы тела в младенчестве тесно связано с последующим развитием ожирения [13, 14]. 2 системных обзора, опубликованных в прессе, показали, что грудное вскармливание может предотвращать долгосрочный риск развития ожирения [15, 16], однако в них ничего не говорилось о детях, рожденных с SGA. Тем не менее, учитывая эти данные, лучше не рекомендовать высококалорийное питание детям с SGA.

Неврологические и интеллектуальные последствия. В широкомасштабных наблюдательных исследованиях показано, что когнитивные нарушения независимо связаны с низкой массой тела, низким ростом и малой окружностью головы при рождении для данного гестационного возраста. Этот эффект выражен слабо, но статистически достоверен. У детей, у которых не произошло наверстывания роста и/или размера окружности головы, отмечаются наихудшие исходы в этом плане [17, 18]. Для детей, рожденных с SGA, характерно снижение мыслительных способностей, в частности в области математики и понимания прочитанного, а также часто отмечается гиперактивное поведение с дефицитом внимания. Учитывая эти особенности, для детей группы риска необходимо проводить раннюю оценку неврологического развития и своевременно назначать соответствующую медикаментозную терапию.

Грудное вскармливание продолжительностью 24 нед и более может предотвращать нарушения интеллектуальных способностей [19]. Терапия ГР может обеспечить наверстывающее увеличение окружности головы у детей, рожденных с малой окружностью головы. Есть сведения о том, что терапия ГР также способствует повышению коэффициента интеллекта (IQ) у низкорослых детей с SGA, но необходимы дополнительные исследования в этой области [20]. Долгосрочные данные показывают, что у детей, рожденных с SGA, не отмечалось в последующей жизни разницы со своими сверстниками в плане приема на работу, семейной жизни или удовлетворенности качеством своей жизни. Однако было показано, что такие люди реже становятся профессионалами или управляющими, а их доходы достоверно меньше, чем у их сверстников, рожденных с нормальной массой тела [21].

Эндокринные последствия

Внутриматочное эндокринное программирование. Опубликованы экспериментальные данные на животных моделях о существовании внутриматочного программирования роста, увеличения массы тела, срока наступления пубертата, а также метаболической и эндокринной функции [22]. Однако сведений о наличии такого программирования у людей пока мало [23].

Ось ГР-ИФР. Ось ГР-ИФР уже хорошо изучена у детей с SGA. Классический дефицит гормона роста (ДГР) редко встречается в этой популяции. Хотя нарушения суточного профиля секреции ГР уже описаны, они дают ограниченную диагностическую и практическую пользу [24, 25]. Средние уровни ИФР-

1 и ИФР-связывающего белка-3 снижены у детей с SGA примерно на 1SD, разброс пределов значений достаточно велик, что означает возможную гетерогенность механизмов нарушения роста от недостаточного образования ИФР-1 до нечувствительности к ИФР-1 [26–28]. Статус оси ГР-ИФР к рождению ребенка или в раннем постнатальном периоде не является предиктором последующего роста, поэтому определение уровня гормонов у новорожденных или детей с SGA в повседневной клинической практике не показано [9].

Однако у низкорослых детей с SGA оценка оси ГР-ИФР может понадобиться, если скорость роста постоянно низкая и имеются симптомы ДГР или дефицита гипоталамических гормонов. Генетические аномалии и полиморфизм оси ГР-ИФР связаны с малыми размерами при рождении и замедлением постнатального роста. Эти аномалии включают утрату рецепторного гена ИФР-1, точечные мутации и генный полиморфизм [29–32], однако проведение генетических анализов имеет ограниченную диагностическую ценность. Необходимы дополнительные исследования для выявления других генных нарушений, в частности касательно инсулина и ИФР-2.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось. В экспериментах на животных моделях по изучению пренатального стресса было показано, что недостаточное питание матери или прием кортикостероидов во время беременности приводят к рождению потомства с малой массой тела, базальной и стимулированной гиперактивностью ГГН-системы и пожизненной гипертензией, а также к развитию нарушенной толерантности к глюкозе [33, 34]. Исследования, проведенные к настоящему времени на людях, позволяют предположить, что пренатальный прием глюкокортикостероидов не оказывает последующего влияния на постнатальную ось ГГН, поэтому оценка оси ГГН у детей с SGA не рекомендуется.

Пубертат и преждевременное половое созревание. У большинства детей, рожденных с SGA, пубертатный период наступает в нормальных временных пределах [35], однако, по данным некоторых исследований, пубертатный рост мальчиков и девочек, рожденных с SGA, несколько замедлен, при этом у девочек менархе начинаются на 5–10 мес раньше, чем в норме. Такие нарушения могут привести к снижению конечного роста [36, 37]. У детей, которые входят в пубертат раньше, отмечается быстрое прогрессирование во время пубертата, что может привести к снижению конечного роста [38, 39]. Колебания во времени наступления пубертата и его протекания, изученные у детей с SGA, вероятно, связаны со многими факторами, включая этническую принадлежность, тенденции в популяции, питании, а также с другими, еще не установленными причинами.

У девочек с SGA, у которых в раннем детстве наблюдалось быстрое повышение массы тела, с большей вероятностью может отмечаться раннее половое развитие [40–43]. Наступление пубертата и менархе у девочек с SGA возможно раньше, чем у их сверстниц без SGA, при этом также характерно преждевременное половое созревание [44]. Начало полового созревания у детей с SGA без наверстывания роста и массы тела не отличается от нормативов общей популяции.

Костный возраст не является точным предиктором времени начала пубертата и взрослого роста у детей с SGA [45], поэтому в повседневной клинической практике его оценка не рекомендуется.

У мальчиков, рожденных с SGA, часто встречаются пороки развития половых органов, такие как гипоспадия и криптохизм [46].

Функция яичников. До сих пор нет точных данных, подтверждающих наличие дисфункции яичников, снижение фертильности или наступление ранней менопаузы у женщин, рожденных с SGA [47, 48]. Однако у некоторых подростков, рожденных с SGA, отмечались снижение скорости овуляции, повышенная секреция надпочечниковых или яичниковых андрогенов, отложение избыточного абдоминального жира (даже при отсутствии ожирения) и гиперинсулинемия [47, 49]. Для таких молодых женщин с клиническими симптомами избытка андрогенных гормонов рекомендуется проводить стандартное обследование. Вариабельность частоты развития синдрома поликистоза яичников у женщин, рожденных с SGA, может объясняться этническими или географическими причинами, а также быть связанной с различиями в определении данного синдрома.

Функция щитовидной железы и метаболизм костной ткани. В настоящее время нет данных о развитии патологии со стороны щитовидной железы [27]. Что касается метаболизма костей у детей, рожденных с SGA, отмечается сниженная минерализация кости и ее минеральная плотность, но эта взаимосвязь становится значительно менее выраженной при достижении ко-

нечного роста [50]. Низкая масса тела при рождении ребенка не является достоверным предиктором переломов во взрослом возрасте [51].

Метаболические последствия

Определение и оценка. Метаболический синдром характеризуется наличием инсулинорезистентности/гиперинсулинемии, нарушением метаболизма глюкозы, патологией липидного обмена, гипертонии и ожирения [52]. Разработаны диагностические критерии метаболического синдрома для взрослых, однако в настоящее время еще нет определенного согласия в плане определения метаболического синдрома у детей. В идеале оценку инсулинорезистентности необходимо проводить с помощью гиперинсулинемического — эуликемического клэмп-метода, на практике чаще всего мониторинг метаболических факторов риска включает определение артериального давления (АД), ИМТ, уровня гликемии натощак и липидов. Измерение уровня инсулина натощак не рекомендуется в клинической практике, так как отсутствуют общепринятые критерии по дифференциальной диагностике нормы от патологии. Также до сих пор нет четкого определения нормального соотношения мышечной и жировой ткани у детей. Таким образом, определение ИМТ остается на сегодняшний день оптимальным параметром в клинической практике. Соответствующие данные можно найти в документах Международной группы контроля по ожирению, центрах по контролю диабета и других региональных источниках.

Метаболический статус в детстве, подростковом и молодом взрослом возрасте у людей, рожденных с SGA. У детей, рожденных с SGA, инсулинорезистентность может определяться уже с 1-го года жизни [53], в препубертатном возрасте симптомы инсулинорезистентности чаще всего отмечаются у детей с быстрым повышением массы тела и ИМТ от 17 кг/м² и выше [54, 55]. Ограниченные данные обследования подростков и лиц молодого возраста, рожденных с SGA, показали, что у них инсулин-опосредованная утилизация глюкозы ниже по сравнению со сверстниками, рожденными с нормальной массой тела [6, 56]. При этом дети, рожденные с SGA и имеющие высокий ИМТ в детстве, находятся в группе высокого риска развития нарушения метаболизма глюкозы в дальнейшем [57]. Лица молодого возраста, рожденные с SGA, имеют больше метаболических факторов риска (2,3%), чем рожденные с нормальной массой (0,4%) [58]. Тем не менее общая распространенность факторов риска достаточно низкая.

Таким образом, нет определенных данных о том, что дети, рожденные с SGA, чаще заболевают диабетом 2-го типа или у них более часто развивается нарушенная толерантность к глюкозе или патология липидного обмена по сравнению с нормальной детской популяцией [59]. Описано небольшое влияние SGA на уровень АД, в основном систолического, но не выявлено повышенного риска для детей или подростков в плане развития у них гипертонии [59, 60].

Имеются данные о том, что в определенных когортах [61—63] метаболические факторы риска, выявленные в детстве, сохраняются и у взрослых, в отношении детей с SGA такой информации нет. Что касается в целом детской популяции, ожирение и быстрый набор массы тела являются основными факторами риска развития метаболического синдрома. Данных о распространенности SGA у детей с ожирением или о распространенности ожирения у детей с SGA пока нет.

Установлено, что риск развития метаболической патологии, связанный с наличием SGA, может усиливаться другими факторами риска, такими как повышение массы тела, этническая принадлежность, семейный анамнез. Тем не менее рутинная оценка метаболических параметров не показана всем детям, рожденным с SGA. Терапия детей с ожирением и SGA должна проводиться в соответствии с принципами общей педиатрической практики, включая изменение образа жизни.

Применение ГР у низкорослых детей с SGA

Показатель	Рекомендации FDA	Рекомендации EMEA
Возраст к началу терапии, годы	2	4
SDS роста к старту терапии	Не установлен	-2,5 SD
Скорость роста до терапии	Нет периода наверстывания	< 0 SD для данного возраста
Соотношение со средним ростом родителей	Не установлено	SDS роста > 1 SD ниже среднего роста родителей
Доза, мкг/кг/сут	70	35

Терапия эндокринных расстройств: рост и пубертат

Рекомендуется проводить раннюю оценку низкорослых детей, рожденных с SGA, в частности это относится к детям, которые после 2 лет жизни имеют рост ниже -2,5 SD. Низкорослые дети, рожденные с SGA, являются гетерогенной группой с различной этиологией задержки роста, и соответственно прежде чем назначать терапию, необходимо попытаться установить точный диагноз.

Терапия ГР у низкорослых детей, рожденных с SGA, изучается уже почти 40 лет [64—66]. На основании полученных данных в 2001 г. были опубликованы официальные рекомендации к назначению такой терапии Агентством по регистрации фармакологических препаратов и пищевых продуктов (FDA, США) и Европейским агентством по оценке медицинских продуктов (EMA) в 2003 г. (см. таблицу).

Факторы, влияющие на эффективность терапии ГР в течение первых 2—3 лет, включают возраст и SDS роста к началу терапии, средний рост родителей и дозу ГР. Среднестатистическое увеличение роста через 3 года терапии ГР варьирует от 1,2 до 2 SD при дозе 35—70 мкг/кг/сут. После первоначального быстрого наверстывания роста у большинства детей увеличение роста поддерживается до достижения конечного роста. Фаза поддержания терапии ГР, вероятно, должна быть менее дозозависимой [66]. Дети с генетическими синдромами хуже отвечают на терапию ГР по сравнению с детьми с SGA без генетических синдромов [66].

Расхождение между двумя рекомендациями по назначению терапии ГР очевидно [57]. Предполагается, что терапия ГР должна назначаться детям с SGA в возрасте между 2 и 4 годами, без наверстывания роста, при росте ниже -2,5 SD. Кроме того, велась дискуссия на тему проведения терапии ГР у детей с SGA старше 4 лет без наверстывания роста либо при SDS роста ниже чем -2, либо ниже чем -2,5. Соглашение по этому поводу не было достигнуто, хотя большинство высказывалось за старт терапии при SDS роста ниже -2. Стартовая доза ГР в этой ситуации должна быть в пределах 35—70 мкг/кг/сут с назначением максимальной дозы детям с наиболее выраженной степенью задержки роста.

У большинства низкорослых детей с SGA, получавших терапию ГР в детстве, пубертатное развитие началось своевременно и проходило нормально [68]. В настоящее время нет убедительных данных за то, что дополнительная терапия аналогом гонадотропина (GnRH), назначаемая с целью замедления прогрессирования пубертата, связана с дополнительным увеличением роста.

Положительным ответом на терапию ГР считается изменение SDS роста более чем +0,5 в 1-й год терапии. Если ответ на терапию неадекватный, необходима переоценка тактики, при этом требуется также оценить комплаентность, дозу ГР, диагноз и после этого принимать решение об отмене терапии. У детей с положительным ответом на терапию ГР ее отмена через 2—3 года лечения не рекомендуется, поскольку это может привести к выраженному замедлению роста [66]. Отмена терапии ГР у подростков показана при снижении скорости роста до менее чем 2 см/год.

Определение уровня ИФР-1 до начала терапии может стать предиктором ответа на терапию ГР [69], в то время как у детей, уже получающих терапию ГР, полезно проводить мониторинг уровня ИФР-1, который служит своего рода показателем необходимости оптимизации доз. В целом рекомендуется проводить стандартный мониторинг терапии ГР [70]. Наличие некоторых синдромов (например, Блума и Фалькони) сопровождается специфическим риском и соответственно при их выявлении терапия ГР может быть противопоказана.

Вызванные терапией ГР побочные эффекты не отличаются в разных популяциях, не выявлено особых проблем и с безопасностью терапии [71]. В настоящее время еще не установлено, оказывает ли терапия ГР у пациентов с SGA в детстве и подро-

стковом периоде положительный эффект на метаболические последствия или способствует их усилению во взрослой жизни.

Последствия SGA у взрослых

Накоплено много данных, свидетельствующих, что низкая масса тела при рождении связана с целым рядом метаболических и физиологических нарушений, развивающихся в дальнейшей жизни [2]. Однако систематический анализ данных показал, что эти взаимосвязи достаточно слабые и возможный риск для последующей заболеваемости еще неясен [15, 72]. Нижеследующая дискуссия затрагивает в основном вопрос соотношения популяционного и индивидуального риска. Большинство известных данных получено из когорт, которые не были целиком составлены из пациентов с SGA.

Сердечно-сосудистые и метаболические последствия. Большинство сведений о связи между массой тела при рождении и отдаленными последствиями получены из одномоментных исследований, что, возможно, вносит некоторую путаницу. Например, неудовлетворительные социально-экономические условия могут быть связаны с малой массой тела при рождении и повышенным уровнем факторов сердечно-сосудистого риска у взрослых (например, с ожирением, гипертонией и курением) [73, 74].

Слабая положительная корреляция между массой тела при рождении и последующим ИМТ и объемом талии уже описана [75]. Колебания ИМТ составляют 0,6–0,7 кг/м² при изменении массы при рождении на 1 кг [75]. Есть данные о том, что риск развития ожирения связан с быстрым повышением массы тела у младенцев [12].

Во многих исследованиях описана и обратная корреляция между массой тела при рождении и развитием гипертонии, но в целом эффект сводится к снижению на 0,5 мм рт. ст. систолического АД на каждый 1 кг повышения массы тела при рождении [72]. Существуют отдельные данные о том, что вариации в питании плода и в раннем младенческом возрасте связаны с повышением АД в дальнейшей жизни [76].

Корреляция с развитием ИБС находится примерно в следующем соотношении — каждый 1 кг увеличения массы тела при рождении связан с 10–20% снижением заболеваемости ИБС (R. Huxley), однако возможное влияние некоторых артефактов, включающих курение матери и гипертонию в анамнезе обоих родителей. В недавно опубликованном обзоре по сердечно-сосудистой заболеваемости показали, что каждый 1 кг повышения массы тела при рождении связан с 20% снижением риска развития ИБС и инсульта [77].

Было установлено, что как маленькие, так и большие размеры при рождении связаны с повышенным риском развития СД 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе [78].

Злокачественные опухоли. Нет данных о том, что малая масса тела при рождении связана с повышенным риском развития злокачественных заболеваний в целом, возможное исключение могут составлять рак яичек и в меньшей степени рак почек [79, 80]. Наоборот, есть сведения о том, что большая масса тела при рождении связана с повышенным риском развития злокачественных заболеваний, в частности опубликованы данные о развитии рака молочных желез [81, 82].

Эффекты, передающиеся потомству. Было показано, что женщины (и, возможно, мужчины), рожденные с SGA, имеют повышенный риск рождения детей с SGA [83]. Женщины, рожденные с SGA, могут быть также в группе высокого риска развития преэклампсии и гестационного диабета [83].

Приведенные популяционные данные недостаточны для вывода о необходимости специального наблюдения за лицами, рожденными с SGA. Скрининговое обследование по выявлению факторов сердечно-сосудистого риска, злокачественных новообразований и остеопороза должно проводиться в соответствии с существующей клинической практикой. Изменения образа жизни должны касаться не только данной группы пациентов, но и всей популяции в целом.

До сих пор нет долгосрочных данных по взрослым пациентам, рожденным с SGA и получавшим терапию ГР по поводу низкорослости. Таким образом, существует необходимость проведения систематического наблюдения за этой группой пациентов.

Заключение

Диагностика SGA должна основываться на точных антропометрических измерениях при рождении ребенка, включающих массу тела, рост и окружности головы. Рекомендуется раннее

наблюдение в специализированных клиниках тех детей, у которых не произошло наверстывания роста. Раннее назначение терапии ГР показано детям с выраженной степенью задержки роста. Очень важно проводить долгосрочное наблюдение за пациентами, получающими терапию ГР. Учитывая возможные когнитивные нарушения, отмечаемые у детей, рожденных с SGA, рекомендуется ранняя оценка неврологического развития и, при необходимости, назначение соответствующей терапии детям группы риска.

Известно о возможном развитии эндокринных и метаболических нарушений у детей с SGA, но недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать проводить рутинное обследование всем детям, рожденным с SGA. По мнению авторов статьи, существует значительный пробел в знаниях о природе метаболических нарушений и реальных исходах у детей с SGA. Исследования с применением геномных, протеомных и/или метаболических методов, вероятно, могут помочь в выявлении факторов риска, связанных с фетальным и постнатальным ростом, приводящим к развитию инсулинорезистентности и ее осложнений.

Связи на популяционном уровне между малой массой тела при рождении, включая SGA, и развитием ИБС и инсультов в последующей жизни уже описаны, но пока нет убедительных данных для того, чтобы рекомендовать постоянное наблюдение за всеми взрослыми пациентами, рожденными с SGA, вне общепринятой клинической практики.

Данная статья была написана по поручению Европейского общества детских эндокринологов, Общества по изучению гормона роста, Педиатрического эндокринологического общества Лаусона Вилкинсона, Латиноамериканского общества педиатрических эндокринологов, Австралийской педиатрической эндокринной группы и Японского общества детских эндокринологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. WHO report: reducing risks, promoting healthy life. — Geneva, 2002.
2. Barker D. J. Mothers, Babies, and Disease in Later Life. — London, 1998.
3. Lee P. A., Chernausk S. D., Hokken-Koelega A. C., Czernichow P. // Pediatrics. — 2001. — Vol. 111. — P. 1253–1261.
4. Gardosi J. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 26. — P. 112–114.
5. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 733–739.
6. Léger J., Levy-Marchal C., Bloch J. et al. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315. — P. 341–347.
7. Hokken-Koelega A. C., De Ridder M. A., Lemmen R. J. et al. // Pediatr. Res. — 1995. — Vol. 38. — P. 267–271.
8. Luo Z. C., Albertsson-Wikland K., Karlberg J. // Pediatrics. — 1998. — Vol. 102. — P. E72.
9. Leger J., Noel M., Limal J. M., Czernichow P. // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 40. — P. 101–107.
10. Gibson A. T., Carney S., Cavazzoni E., Wales J. K. // Horm. Res. — 2000. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. 42–49.
11. Wit J. M., Finken M. J., Rijken M., de Zegher F. // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. E793–e795.
12. Rogers I., EURO-BLCS Study Group // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27. — P. 755–777.
13. Baird J., Fisher D., Lucas P. et al. // Br. Med. J. — 2005. — Vol. 331. — P. 929.
14. Monteiro P. O., Victora C. G. // Obes. Rev. — 2005. — Vol. 6. — P. 143–154.
15. Arenz S., Ruckert R., Koletzko B., Von Kries R. // Int. J. Obes. — 2004. — Vol. 28. — P. 1247–1256.
16. Owen C. G., Martin R. M., Whincup P. H. et al. // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P. 1367–1377.
17. Sommerfelt K., Markstad T., Ellertsen B. // Eur. J. Pediatr. — 1998. — Vol. 157. — P. 53–58.
18. Lundgren E. M., Cnattingius S., Jonsson B., Tuvemo T. // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 50. — P. 91–96.
19. Rao M., Hediger M. L., Levine R. J. et al. // Acta Paediatr. — 2002. — Vol. 91. — P. 267–274.
20. van Pareren Y. K., Duivenvoorden H. J., Slijper F. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 5295–5302.
21. Strauss R. S. // J. A. M. A. — 2000. — Vol. 283. — P. 625–632.
22. Fowden A. L., Forhead A. J. // Reproduction. — 2004. — Vol. 127. — P. 515–526.

23. Geremia C., Cianfarani S. // Clin. Chim. Acta. — 2006. — Vol. 364. — P. 113–123.
24. de Waal W. J., Hokken-Koelega A. C., Stijnen T. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1994. — Vol. 41. — P. 621–630.
25. Boguszewski M., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 2599–2606.
26. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 7–13.
27. Cianfarani S., Maiorana A., Geremia C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 2699–2705.
28. Tenhola S., Halonen P., Jaaskelainen J., Voutilainen R. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 335–340.
29. Woods K. A., Camacho-Hubner C., Savage M. O., Clark A. J. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1363–1367.
30. Abuzgahab M. J., Schneider A., Goddard A. et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 2211–2222.
31. Vaessen N., Janssen J. A., Heutink P. et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1036–1037.
32. Arens N., Johnston L., Hokken-Koelega A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2720.
33. Langley-Evans S. C., Gardner D. S., Jackson A. A. // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126. — P. 1578–1585.
34. Nyirenda M. J., Lindsay R. S., Kenyon C. J. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101. — P. 2174–2181.
35. Preece M. A. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 48. — Suppl. 1. — P. 30–32.
36. Bhargava S. K., Ramji S., Srivastava U. et al. // Indian Pediatr. — 1995. — Vol. 32. — P. 963–970.
37. Persson I., Ahlsson F., Ewald U. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1999. — Vol. 150. — P. 747–755.
38. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. // Horm. Res. — 1998. — Vol. 49. — Suppl. 2. — P. 10–13.
39. Vicens-Calvet E., Espadero R. M., Carrascosa A. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 15. — P. 381–388.
40. Ibáñez L., Potau N., Francois I., de Zegher F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3558–3662.
41. Ibáñez L., Potau N., Marcos M. V., de Zegher F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4739–4741.
42. Ong K., Potau N., Peigry C. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2647–2651.
43. Neville K. A., Walker J. L. // Arch. Dis. Childh. — 2005. — Vol. 90. — P. 258–261.
44. Ibáñez L., Jiménez R., de Zegher F. // Pediatrics. — 2006. — Vol. 117. — P. 117–121.
45. Job J. C., Rolland A. // Arch. Fr. Pediatr. — 1986. — Vol. 43. — P. 301–306.
46. Hughes I. A., Northstone K., Golding J. and the ALSPAC Study Team // Arch. Dis. Childh. — 2002. — Vol. 87. — P. F150–F151.
47. Ibáñez L., Potau N., Ferrer A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 3391–3393.
48. Ibáñez L., Potau N., Enriquez G. et al. // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 1565–1569.
49. Ibáñez L., Potau N., Ferrer A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5702–5705.
50. Antoniadou L., MacGregor A. J., Andrew T., Spector T. D. // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 791–796.
51. Cooper C., Eriksson J. G., Forsen T. et al. // Osteoporos. Int. — 2001. — Vol. 12. — P. 623–629.
52. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R. et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735–2752.
53. Soto N., Bazaes R. A., Pena V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3645–3650.
54. Veening M. A., Van Weissenbruch M. M., Delemarre-Van De Waal H. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4657–4661.
55. Crowther N. J., Cameron N., Trusler J., Gray I. P. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 1163–1167.
56. Jaquet D., Gaboriau A., Czernichow P., Levy-Marchal C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1401–1406.
57. Murtaugh M. A., Jacobs D. R. Jr., Moran A. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 187–192.
58. Jaquet D., Deghmon S., Chevenne D. et al. // Diabetologia. — 2005. — Vol. 48. — P. 849–855.
59. Veening M. A., Van Weissenbruch M. M., Delemarre-Van De Waal H. A. // Horm. Res. — 2004. — Vol. 61. — P. 103–107.
60. Primates P., Falaschetti E., Poulter N. R. // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 75–79.
61. Hales C. N., Barker D. J. P., Clark P. M. S. et al. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 303. — P. 1019–1022.
62. Phillips D. I., Barker D. J., Hales C. N., Osmond C. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — P. 150–154.
63. Lithell H. O., McKeigue P. M., Berglund L. et al. // Br. Med. J. — 1996. — Vol. 312. — P. 406–410.
64. Tanner J. M., Ham T. J. // Arch. Dis. Childh. — 1969. — Vol. 44. — P. 231–243.
65. Lee P. A., Blizzard R. M., Cheek D. B., Holt A. B. // Metabolism. — 1974. — Vol. 23. — P. 913–919.
66. de Zegher F., Hokken-Koelega A. // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P. e458–e462.
67. Chernausek S. D. // Horm. Res. — 2005. — Vol. 64. — Suppl. 2. — P. 63–66.
68. Boonstra V., van Pareren Y., Mulder P., Hokken-Koelega A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5753–5758.
69. de Zegher F., Du Caju M. V., Heinrichs C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1558–1561.
70. Wilson T. A., Rose S. R., Cohen P. et al. // J. Pediatr. — 2003. — Vol. 143. — P. 415–421.
71. Cusfield W. S., Lindberg A., Rapaport R. et al. // Horm. Res. — 2006. — Vol. 65. — Suppl. 3. — P. 153–159.
72. Huxley R., Neil A., Collins R. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 659–665.
73. Eford J., Whincup P., Shaper A. G. // Int. J. Epidemiol. — 1991. — Vol. 20. — P. 833–844.
74. Ben-Shlomo Y., Davey-Smith G. // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — P. 530–534.
75. Sorensen H. T., Sabroe S., Rothman K. J. et al. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 315. — P. 1137.
76. Lucas A., Fewtrell M. S., Cole T. J. // Br. Med. J. — 1999. — Vol. 319. — P. 245–249.
77. Rich-Edwards J. // Frontiers in Nutritional Sciences: Fetal Nutrition and Adult Disease / Ed. S. C. Langley-Evans. — Cambridge, 2004. — P. 87–104.
78. Newsome C. A., Shiell A. W., Fall C. H. et al. // Diabet. Med. — 2003. — Vol. 20. — P. 339–348.
79. Brown L. M., Pottern L. M., Hoover R. N. // Cancer Res. — 1986. — Vol. 46. — P. 4812–4816.
80. English P. B., Goldberg D. E., Wolff C., Smith D. // Cancer Causes Control. — 2003. — Vol. 14. — P. 815–825.
81. Gunnell D., Okasha M., Smith G. D. et al. // Epidemiol. Rev. — 2001. — Vol. 23. — P. 313–342.
82. Ahlgren M., Melbye M., Wohlfahrt J., Sorensen T. I. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1619–1626.
83. Drake A. J., Walker B. R. // J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 180. — P. 1–16.

Поступила 20.08.07